PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Amvuttra 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje vutrisiran sodný zodpovedajúci 25 mg vutrisiranu v 0,5 ml roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry, bezfarebný až žltý roztok (pH približne 7; osmolalita 210 až 390 mOsm/kg).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Amvuttra je indikovaná na liečbu dedičnej formy transtyretínovej amyloidózy (hereditary transthyretin-mediated amyloidosis, hATTR amyloidosis) u dospelých pacientov s polyneuropatiou 1. alebo 2. stupňa.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa musí začať pod dohľadom lekára so skúsenosťami v oblasti liečby amyloidózy. Liečba sa má začať čo najskôr v priebehu ochorenia, aby sa zabránilo progresii zdravotného postihnutia.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Amvuttry je 25 mg podávaných subkutánnou injekciou jedenkrát za 3 mesiace.

Pacientom užívajúcim Amvuttru sa odporúča dopĺňať vitamín A v dennej dávke približne 2 500 IU až 3 000 IU, ktorá sa však nemá prekročiť (pozri časť 4.4).

O pokračovaní liečby týchto pacientov, ktorých ochorenie progreduje do polyneuropatie 3. stupňa, má rozhodnúť lekár na základe posúdenia celkového prínosu a rizika.

Vynechaná dávka
V prípade vynechania dávky má byť Amvuttra podaná čo najskôr. V dávkovaní sa má pokračovať každé 3 mesiace od poslednej podanej dávky.

Osobitné populácie

Starší pacienti
Nevyžaduje sa žiadna úprava dávkovania u pacientov vo veku ≥ 65 rokov (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene
U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín ≤ 1 x horná hranica normálu (HHN) a aspartátaminotransferáza (AST) > 1 x HHN alebo celkový bilirubín > 1,0 až 1,5 x HHN a akákoľvek hodnota AST) nie je potrebná úprava dávky. Vutrisiran nebol skúmaný u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene a má sa používať u týchto pacientov, len ak očakávaný klinický prínos preváži možné riziko (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [estimated glomerular filtration rate, eGFR] ≥ 30 až < 90 ml/min/1,73 m^2) nie je potrebná úprava dávkovania. Vutrisiran nebol skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo v poslednom štádiu ochorenia obličiek a má sa používať u týchto pacientov, len ak očakávaný klinický prínos preváži možné riziko (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť Amvuttry u detí alebo dospievajúcich vo veku < 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Amvuttra je určená len na subkutánne použitie.

Amvuttru môže podávať zdravotnícky pracovník, pacient alebo opatrovateľ.

Pacienti si sami môžu podať injekciu Amvuttry alebo im ju môžu podať opatrovatelia po tom, ako im zdravotnícky pracovník poskytne návod na správnu techniku podania subkutánnej injekcie.

Tento liek je pripravený k použitiu a je určený len na jednorazové použitie.

Vizuálne skontrolujte roztok na prítomnosť častíc a zmenu farby. Nepoužívajte pri zmene farby alebo prítomnosti častíc.

Ak sa naplnená injekčná striekačka skladuje v chlade, pred podaním sa má nechať zohriať tak, že sa balenie nechá približne 30 minút pri izbovej teplote.

- Subkutánna injekcia sa má podať do jedného z nasledujúcich miest: brucho, stehná alebo horná časť ramena. V prípade podania do hornej časti ramena má injekciu podať zdravotnícky pracovník alebo opatrovateľ. Amvuttra sa nesmie podávať do zjazveného tkaniva ani do oblastí, ktoré sú začervenané, zapálené alebo opuchnuté.
- Ak sa injekcia podáva do brucha, treba sa vyhnúť oblasti okolo pupka.

4.3 Kontraindikácie

Závažná precitlivenosť (napr. anafylaxia) na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nedostatok vitamínu A

Zníženie sérového proteínu transtyretínu (TTR) pri liečbe Amvuttrou spôsobuje zníženie sérovej hladiny vitamínu A (retinolu) (pozri časť 5.1). Pred začatím liečby Amvuttrou musia byť upravené sérové hladiny vitamínu A, ak sú pod dolnou hranicou normy, a musia byť vyhodnotené akékoľvek očné symptómy alebo prejavy spôsobené nedostatkom vitamínu A.

Pacienti užívajúci Amvuttru musia užívať perorálny doplnok obsahujúci vitamín A v dennej dávke približne 2 500 IU až 3 000 IU, ktorá sa však nemá prekročiť, na zníženie potenciálneho rizika očných príznakov v dôsledku nedostatku vitamínu A. Ak sa u pacientov objavia očné príznaky naznačujúce

nedostatok vitamínu A, ako je zhoršené nočné videnie alebo nočná slepota, dlhodobo suché oči, zápal očí, zápal alebo ulcerácie rohovky, zhrubnutie rohovky alebo perforácia rohovky, odporúča sa poslať ich na oftalmologické vyšetrenie.

Počas prvých 60 dní tehotenstva môžu byť príliš vysoké aj príliš nízke hladiny vitamínu A asociované so zvýšeným rizikom malformácie plodu. Z tohto dôvodu je potrebné pred začatím liečby Amvuttrou vylúčiť tehotenstvo a ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6). Ak žena plánuje otehotnieť, predtým, ako sa o to pokúsi, musí byť ukončené podávanie Amvuttry a doplnku obsahujúceho vitamín A, sérové hladiny vitamínu A sa musia monitorovať a musia sa vrátiť k normálu. Sérové hladiny vitamínu A môžu zostať znížené viac ako 12 mesiacov po poslednej dávke Amvuttry.

V prípade neplánovaného tehotenstva musí byť liečba Amvuttrou ukončená (pozri časť 4.6). Počas prvého trimestra neplánovaného tehotenstva nie je možné odporučiť, či sa má pokračovať v podávaní doplnku obsahujúceho vitamín A, alebo sa má jeho podávanie ukončiť. Pokiaľ sa v podávaní doplnku obsahujúceho vitamín A pokračuje, denná dávka nesmie prekročiť 3 000 IU denne, pretože nie sú dostatočné údaje podporujúce užívanie vyšších dávok. Pokiaľ sa sérové hladiny vitamínu A ešte nevrátia k normálnym hodnotám, je následne potrebné kvôli zvýšenému riziku nedostatku vitamínu A v treťom trimestri obnoviť užívanie doplnku obsahujúceho vitamín A v dennej dávke 2 500 IU až 3 000 IU v druhom a treťom trimestri.

Nie je známe, či podávanie doplnku obsahujúceho vitamín A v tehotenstve bude stačiť na prevenciu nedostatku vitamínu A, ak tehotná žena naďalej dostáva Amvuttru. Zvýšenie podávania doplnku obsahujúceho vitamín A na viac ako 3 000 IU denne počas tehotenstva však pravdepodobne neprinesie úpravu plazmatickej hladiny retinolu vzhľadom na mechanizmus účinku Amvuttry a môže byť škodlivé pre matku a plod.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne klinické interakčné štúdie. Nepredpokladá sa, že vutrisiran bude spôsobovať interakcie alebo bude ovplyvňovaný inhibítormi alebo induktormi enzýmov cytochrómu P450 alebo že bude modulovať aktivitu transportérov. Preto, sa nepredpokladajú klinicky významné interakcie vutrisiranu s inými liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Liečba Amvuttrou znižuje sérové hladiny vitamínu A. Príliš vysoké aj príliš nízke hladiny vitamínu A môžu byť asociované so zvýšeným rizikom malformácie plodu. Preto musí byť pred začatím liečby vylúčené tehotenstvo a ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu. Ak žena plánuje otehotnieť, predtým ako sa o to pokúsi, liečba Amvuttrou a doplnkovým vitamínom A sa má ukončiť a je potrebné sledovať sérové hladiny vitamínu A, ktoré sa musia vrátiť k normálu (pozri časť 4.4). Hladiny vitamínu A v sére môžu zostať znížené viac ako 12 mesiacov po poslednej dávke Amvuttry.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití Amvuttry u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú z hľadiska reprodukčnej toxicity nedostatočné (pozri časť 5.3). Z dôvodu potenciálneho teratogénneho rizika vyplývajúceho z nevyvážených hladín vitamínu A sa Amvuttra nemá používať počas tehotenstva. Ako preventívne opatrenie je potrebné vo včasnom štádiu tehotenstva stanoviť hladinu vitamínu A (pozri

časť 4.4) a hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (thyroid stimulating hormone, TSH). Najmä počas prvého trimestra je potrebné podrobne sledovať plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa vutrisiran vylučuje do ľudského mlieka. Nie sú dostatočné informácie o vylučovaní vutrisiranu do mlieka u zvierat (pozri časť 5.3).

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Amvuttrou, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby týmto liekom pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch Amvuttry na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiaden vplyv na fertilitu u samcov alebo samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Amvuttra nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Počas 18-mesačného obdobia liečby v klinickej štúdii HELIOS-A boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov liečených Amvuttrou bolesť v končatinách (15 %) a artralgia (11 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa konvencií MedDRA do tried orgánových systémov (System Organ Class, SOC). Frekvencia nežiaducich reakcií je uvedená podľa nasledujúcich kategórií:

- Veľmi časté (≥ 1/10)
- Časté (≥ 1/100 až < 1/10)
- Menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100)

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie hlásené pri Amvuttre

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe[a]	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	Veľmi časté
	Bolesť v končatinách	Veľmi časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste podania injekcie[b]	Časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi	Časté
[a] Patria sem dyspnoe, námahové dyspnoe a paroxyzmálne nočné dyspnoe. [b] Medzi hlásené príznaky patrili modriny, erytém, bolesť, pruritus a teplo. Reakcie v mieste podania injekcie boli mierne, prechodné a neviedli k ukončeniu liečby.		

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Imunogenita
Počas 18-mesačného obdobia liečby v klinickej štúdii HELIOS-A sa u 4 (3,3 %) pacientov liečených Amvuttrou objavili protilátky proti lieku (anti-drug antibodies, ADA). Titre ADA boli nízke

a prechodné a nepreukázal sa žiaden vplyv na klinickú účinnosť, bezpečnosť alebo profil farmakokinetiky či farmakodynamiky vutrisiranu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa odporúča monitorovať pacienta podľa lekárskych pokynov vzhľadom na prejavy a príznaky nežiaducich reakcií a podávať príslušnú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Ostatné lieky na nervový systém, ATC kód: N07XX18

Mechanizmus účinku

Amvuttra obsahuje vutrisiran, chemicky stabilizovanú dvojvláknovú malú interferujúcu ribonukleovú kyselinu (siRNA), ktorá sa špecificky zameriava na variantný a divý typ transtyretínovej (*TTR*) messengerovej RNA (mRNA) a je kovalentne spojená s ligandom obsahujúcim tri *N*-acetylgalaktozamínové (GalNAc) skupiny, ktoré umožňujú doručenie siRNA do hepatocytov.

Prostredníctvom prirodzeného procesu nazývaného interferencia RNA (RNA interference, RNAi) vutrisiran spôsobuje katalytickú degradáciu *TTR* mRNA v pečeni, čo vedie k zníženiu sérových hladín variantného a divého typu proteínu TTR.

Farmakodynamické účinky

Priemerná hodnota sérovej hladiny TTR sa znížila už na 22. deň, pričom do 6. týždňa bola priemerná hodnota TTR takmer v ustálenom stave znížená o 73 %. Pri opakovanom dávkovaní 25 mg jedenkrát za 3 mesiace bolo priemerné zníženie sérovej hladiny TTR po 9 mesiacoch liečby 83 % a po 18 mesiacoch 88 %. Podobné zníženie hladiny TTR sa pozorovalo bez ohľadu na genotyp (V30M alebo iný ako V30M), predchádzajúce užívanie stabilizátora TTR, telesnú hmotnosť, pohlavie, vek alebo rasu.

Sérový TTR je nosičom retinol viažuceho proteínu 4, ktorý je hlavným nosičom vitamínu A v krvi. Amvuttra znížila hladiny vitamínu A s priemerným znížením maxima o 70 % a minima o 63 % v ustálenom stave (pozri časti 4.4 a 4.5).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť Amvuttry sa skúmala v globálnej, randomizovanej, otvorenej klinickej štúdii (HELIOS-A) u dospelých pacientov s hATTR amyloidózou s polyneuropatiou. Pacienti boli randomizovaní v pomere 3 : 1 na podávanie 25 mg Amvuttry (N = 122) subkutánne jedenkrát za 3 mesiace alebo 0,3 mg/kg patisiranu (N = 42) intravenózne jedenkrát za 3 týždne. Obdobie liečby v rámci štúdie trvalo 18 mesiacov s dvoma analýzami v 9. a 18. mesiaci. Deväťdesiatsedem percent (97 %) pacientov liečených Amvuttrou dokončilo najmenej 18 mesiacov pridelených liečob (vutrisiran alebo patisiran). Hodnotenie účinnosti vychádzalo z porovnania ramena s vutrisiranom s externou skupinou s placebom (rameno s placebom štúdie fázy 3 APOLLO), ktorú tvorila podobná populácia pacientov s hATTR amyloidózou s polyneuropatiou. Hodnotenie neinferiority zníženia sérovej hladiny TTR bolo založené na porovnaní ramena s vutrisiranom s ramenom s patisiranom v rámci štúdie.

U pacientov, ktorí dostávali Amvuttru, bol medián veku pacientov na začiatku liečby 60 rokov (rozpätie 34 až 80 rokov), 38 % pacientov malo ≥ 65 rokov a 65 % pacientov boli muži. Zastúpených bolo dvadsaťdva (22) rôznych variantov TTR: V30M (44 %), T60A (13 %), E89Q (8 %), A97S (6 %), S50R (4 %), V122I (3 %), L58H (3 %) a iné (18 %). Dvadsať percent (20 %) pacientov malo genotyp V30M a skorý nástup príznakov (< 50 rokov). Vo východiskovom stave malo 69 % pacientov 1. štádium ochorenia (nenarušená pohyblivosť; mierna senzorická, motorická a autonómna neuropatia v dolných končatinách) a 31 % pacientov malo 2. štádium ochorenia (potrebná pomoc pri chôdzi; stredná progresia poruchy dolných končatín, horných končatín a trupu). Štúdie sa nezúčastnili žiadni pacienti s ochorením v 3. štádiu. Šesťdesiatjeden percent (61 %) pacientov bolo predtým liečených stabilizátormi tetraméru TTR. Podľa klasifikácie srdcového zlyhávania Newyorskej srdcovej asociácie (New York Heart Association, NYHA) bolo 9 % pacientov v triede I a 35 % v triede II. Tridsaťtri percent (33 %) pacientov spĺňalo vopred definované kritériá pre postihnutie srdca (východisková hrúbka steny ĽK ≥ 13 mm bez anamnézy hypertenzie alebo ochorenia aortálnej chlopne).

Primárnym ukazovateľom účinnosti bola zmena v modifikovanom skóre neuropatického postihnutia +7 (modified Neuropathy Impairment Score, mNIS+7) oproti východiskovému stavu za 18 mesiacov . Tento ukazovateľ je kompozitným meradlom motorickej, senzorickej a autonómnej neuropatie vrátane hodnotenia motorickej sily, reflexov, kvantitatívneho senzorického testovania, vyšetrenia nervového vedenia a posturálneho krvného tlaku, pričom skóre sa môže pohybovať v rozmedzí od 0 do 304 bodov, kde vyššie skóre indikuje zhoršujúce sa postihnutie.

Ako sekundárny ukazovateľ sa hodnotila zmena v celkovom skóre dosiahnutom v škále Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QoL-DN) oproti východiskovému stavu za 18 mesiacov. Dotazník Norfolk QoL-DN (podľa hlásenia pacientom) zahŕňal funkcie súvisiace s tenkými, veľkými a autonómnymi nervovými vláknami, príznakmi polyneuropatie a činnosťami každodenného života, s celkovým skóre v rozsahu od –4 do 136, pričom vyššie skóre indikuje zhoršujúcu sa kvalitu života.

Ďalšie sekundárne ukazovatele zahŕňali rýchlosť chôdze (test chôdze na 10 metrov), nutričný stav (mBMI) a pacientom udávanú schopnosť vykonávať činnosti každodenného života a zapojenie sa do spoločenského života (Rasch-Built Overall Disability Scale [R-ODS]).

Liečba Amvuttrou v štúdii HELIOS-A preukázala štatisticky významné zlepšenie všetkých ukazovateľov (tabuľka 2 a obrázok 1) meraných od východiskového stavu do 9. a 18. mesiaca v porovnaní s externou skupinou s placebom štúdie APOLLO (všetky $p < 0,0001$).

Časovo spriemerované percentuálne zníženie minimálnej hladiny TTR do 18. mesiaca bolo 84,7 % pre vutrisiran a 80,6 % pre patisiran. Percentuálne zníženie sérových hladín TTR v ramene s vutrisiranom bolo neinferiórne (podľa vpred stanovených kritérií) v porovnaní s ramenom s patisiranom v rámci štúdie do 18. mesiaca s mediánom rozdielu 5,3 % (95 % CI 1,2 %, 9,3 %).

Tabuľka č. 2: Súhrn výsledkov klinickej účinnosti v štúdii HELIOS-A

Koncový ukazovateľ[a]	Priemerná východisková hodnota (SD)		Zmena oproti východiskovému stavu, priemerná hodnota LS (SEM)		Rozdiel v liečbe medzi Amvuttrou a placebom[b], priemerná hodnota LS (95 % CI)	p-hodnota
	Amvuttra N = 122	Placebo[b] N = 77	Amvuttra	Placebo[b]		
9. mesiac						
mNIS+7[c]	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	–2,2 (1,4)	14,8 (2,0)	–17,0 (–21,8, –12,2)	$p < 0{,}0001$
Norfolk QoL-DN[c]	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	–3,3 (1,7)	12,9 (2,2)	–16,2 (–21,7, –10,8)	$p < 0{,}0001$
Test chôdze na 10 metrov (m/s)[d]	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	0 (0,02)	–0,13 (0,03)	0,13 (0,07, 0,19)	$p < 0{,}0001$
18. mesiac						
mNIS+7[c]	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	–0,5 (1,6)	28,1 (2,3)	–28,5 (–34,0, –23,1)	$p < 0{,}0001$
Norfolk QoL-DN[c]	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	–1,2 (1,8)	19,8 (2,6)	–21,0 (–27,1, –14,9)	$p < 0{,}0001$
Test chôdze na 10 metrov (m/s)[d]	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	–0,02 (0,03)	–0,26 (0,04)	0,24 (0,15, 0,33)	$p < 0{,}0001$
mBMI[e]	1 057,5 (233,8)	989,9 (214,2)	25,0 (9,5)	–115,7 (13,4)	140,7 (108,4, 172,9)	$p < 0{,}0001$
R-ODS[f]	34,1 (11,0)	29,8 (10,8)	–1,5 (0,6)	–9,9 (0,8)	8,4 (6,5, 10,4)	$p < 0{,}0001$

Skratky: CI = confidence interval – interval spoľahlivosti; LS mean = least squares mean – priemer najmenších štvorcov; mBMI = modified body mass index – modifikovaný index telesnej hmotnosti; mNIS = modified Neuropathy Impairment Score – modifikované skóre neuropatického poškodenia; QoL-DN = Quality of Life - Diabetic Neuropathy – kvalita života pri diabetickej neuropatii; SD = standard deviation – štandardná odchýlka; SEM = standard error of the mean – štandardná chyba priemeru

[a] Všetky koncové ukazovatele v 9. mesiaci analyzované pomocou analýzy kovariancie (ANCOVA) s metódou viacnásobnej imputácie (MI) a všetky koncové ukazovatele v 18. mesiaci analyzované metódou opakovaných meraní modelu zmiešaného účinku (mixed-effect model repeated measures, MMRM).

[b] Externá skupina s placebom z randomizovanej kontrolovanej klinickej štúdie APOLLO.

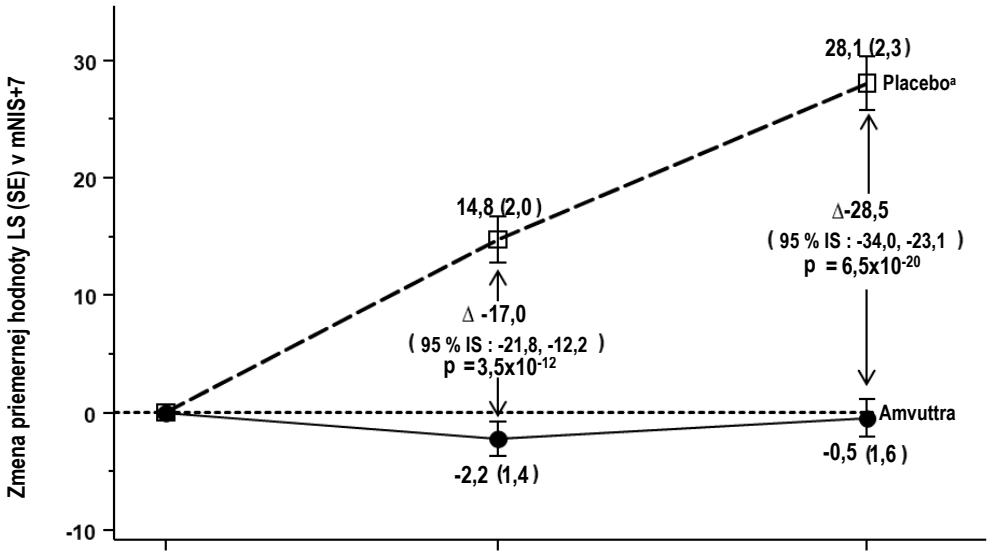
[c] Nižšie číslo indikuje menšiu poruchu/menej príznakov.

[d] Vyššie číslo indikuje menšie postihnutie/menšiu poruchu.

[e] mBMI: index telesnej hmotnosti (BMI; kg/m^2) vynásobený sérovou hladinou albumínu (g/l); vyššie číslo indikuje lepší nutričný stav.

[f] Vyššie číslo indikuje menšie postihnutie/menšiu poruchu.

Obrázok 1: Zmena oproti východiskovej hodnote v mNIS+7 (9. a 18. mesiac)



	Východiskový stav	9. mesiac	18. mesiac
Vyhodnotiteľné N			
Placebo[a]	77	67	51
Amvuttra	122	114	112

Pokles mNIS+7 znamená zlepšenie.
Δ označuje rozdiel v liečbe medzi skupinami, zobrazený ako priemerný rozdiel LS (95 % IS) pre porovnanie AMVUTTRA – externé placebo.
Všetky koncové ukazovatele v 9. mesiaci analyzované pomocou analýzy kovariancie (ANCOVA) s metódou viacnásobnej imputácie (MI) a všetky koncové ukazovatele v 18. mesiaci analyzované metódou opakovaných meraní modelu zmiešaného účinku (mixed-effect model repeated measures, MMRM).
[a] Externá skupina s placebom z randomizovanej kontrolovanej klinickej štúdie APOLLO.

U pacientov užívajúcich Amvuttru došlo oproti placebu k podobným zlepšeniam v celkovom skóre mNIS+7 a Norfolk QoL-DN v 9. a 18. mesiaci vo všetkých podskupinách vrátane veku, pohlavia, rasy, regiónu, skóre NIS, stavu genotypu V30M (V30M alebo iný ako V30M), predchádzajúceho užívania stabilizátora TTR, štádia ochorenia a pacientov s vopred definovanými kritériami pre postihnutie srdca alebo bez nich.

N-terminálny fragment prohormónu natriuretického peptidu typu B (NT-proBNP) je prognostický biomarker srdcovej dysfunkcie. Východiskové hodnoty hladiny NT-proBNP (geometrický priemer) boli 273 ng/l u pacientov liečených Amvuttrou a 531 ng/l u pacientov liečených placebom.
V 18. mesiaci sa geometrický priemer hladín NT-proBNP u pacientov s Amvuttrou znížil o 6 %, zatiaľ čo u pacientov s placebom sa zvýšil o 96 %.

Centrálne hodnotené echokardiogramy preukázali zmeny hrúbky steny ĽK (priemerná hodnota LS rozdielu: –0,18 mm [95 % IS –0,74, 0,38]) a pozdĺžnej deformácie (longitudinal strain, priemerná hodnota LS rozdielu: –0,4 % [95 % IS –1,2, 0,4]) pri liečbe Amvuttrou oproti placebu.

Napriek pozorovaným hodnotám NT proBNP a hrúbky steny ĽK je potrené klinický prínos s ohľadom na kardiomiopatiu ešte potvrdiť.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s vutrisiranom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri hATTR amyloidóze (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti Amvuttry boli charakterizované meraním plazmatických a močových koncentrácií vutrisiranu.

Absorpcia

Po subkutánnom podaní sa vutrisiran rýchlo absorbuje s časom do maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{max}) 3,0 hodiny (rozsah: 2,0 až 6,5). Pri odporúčanom dávkovacom režime 25 mg jedenkrát za 3 mesiace subkutánne bola priemerná (% variačný koeficient [%CV]) maximálna koncentrácia v ustálenom stave (C_{max}) 0,12 µg/ml (64,3 %) a plocha pod krivkou koncentrácie v čase od 0 do 24 hodín (AUC_{0-24}) 0,80 µg-h/ml (35,0 %). Po opakovanom štvrťročnom dávkovaní nedošlo ku kumulácii vutrisiranu v plazme.

Distribúcia

Vutrisiran sa viaže na plazmatické bielkoviny z viac ako 80 % v rozsahu koncentrácií pozorovaných u ľudí pri dávke 25 mg jedenkrát za 3 mesiace subkutánne. Väzba vutrisiranu na plazmatické bielkoviny bola závislá od koncentrácie a klesala so zvyšujúcou sa koncentráciou vutrisiranu (zo 78 % pri 0,5 µg/ml na 19 % pri 50 µg/ml). Populačný odhad zjavného distribučného objemu centrálneho kompartmentu (Vd/F) vutrisiranu u ľudí bol 10,2 l (% relatívna štandardná odchýlka [RSE] = 5,71 %). Vutrisiran sa po subkutánnom podaní distribuuje primárne do pečene.

Biotransformácia

Vutrisiran sa v pečeni metabolizuje endo- a exonukleázami na krátke nukleotidové fragmenty rôznej veľkosti. U ľudí neboli zistené žiadne významné cirkulujúce metabolity. Štúdie *in vitro* naznačujú, že vutrisiran nepodlieha metabolizmu enzýmami CYP450.

Eliminácia

Po jednorazovej subkutánnej dávke 25 mg bol medián zjavného plazmatického klírensu 21,4 l/h (rozsah: 19,8, 30,0). Medián terminálneho polčasu eliminácie ($t_{1/2}$) vutrisiranu bol 5,23 hodiny (rozsah: 2,24, 6,36). Po jednorazovej subkutánnej dávke 5 až 300 mg sa priemerná frakcia nezmenenej účinnej látky vylúčená močom pohybovala od 15,4 do 25,4 % a priemerný renálny klírens vutrisiranu sa pohyboval od 4,45 do 5,74 l/h.

Linearita/nelinearita

Po podaní jednorazových subkutánnych dávok v rozsahu 5 až 300 mg sa ukázalo, že hodnota C_{max} vutrisiranu je úmerná dávke, zatiaľ čo plocha pod krivkou koncentrácie v čase od okamihu podania dávky extrapolovanej do nekonečna (AUC_{inf}) a plocha pod krivkou koncentrácie v čase od okamihu podania dávky do poslednej merateľnej koncentrácie (AUC_{last}) boli mierne zvýšené oproti proporcionálnej dávke.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Populačné farmakokinetické/farmakodynamické analýzy u zdravých osôb a pacientov s hATTR amyloidózou (n = 202) ukázali vzťah závislý od dávky medzi predpokladanými koncentráciami vutrisiranu v pečeni a znížením sérovej hladiny TTR. Modelom predpovedaný medián maximálneho zníženia TTR bol 88 %, minimálneho zníženia 86 % a priemerného zníženia 87 % v ustálenom stave, čo potvrdzuje minimálnu variabilitu medzi maximálnou a minimálnou hodnotou počas 3-mesačného dávkovacieho intervalu. Analýza kovariátov ukázala podobné zníženie TTR u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek alebo miernou poruchou funkcie pečene, ako aj pri porovnaní podľa pohlavia, rasy, predchádzajúceho užívania stabilizátorov TTR, genotypu (V30M alebo iný ako V30M), veku a telesnej hmotnosti.

Špeciálne populácie

Pohlavie a rasa
V klinických štúdiách sa nezistili významné rozdiely vo farmakokinetických parametroch v ustálenom stave ani v redukcii hladiny TTR podľa pohlavia a rasy.

Starší pacienti
V štúdii HELIOS-A malo 46 (38 %) pacientov liečených vutrisiranom ≥ 65 rokov a z nich 7 (5,7 %) pacientov malo ≥ 75 rokov. Nezistili sa žiadne významné rozdiely vo farmakokinetických parametroch v ustálenom stave ani v redukcii hladiny TTR pri porovnaní pacientov vo veku < 65 rokov a vo veku ≥ 65 rokov.

Porucha funkcie pečene
Populačné analýzy farmakokinetiky a farmakodynamiky nepreukázali žiaden vplyv miernej poruchy funkcie pečene (celkový bilirubín ≤ 1 x HHN a AST > 1 x HHN alebo celkový bilirubín > 1,0 až 1,5 x HHN a akákoľvek hodnota AST) na expozíciu vutrisiranu ani na redukciu hladiny TTR pri porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene. Vutrisiran nebol skúmaný u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek
Populačné analýzy farmakokinetiky a farmakodynamiky nepreukázali žiaden vplyv miernej alebo stredne závažnej poruchy funkcie obličiek (eGFR ≥ 30 až < 90 ml/min/1,73 m^2) na expozíciu vutrisiranu ani na redukciu hladiny TTR pri porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Vutrisiran nebol skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo v poslednom štádiu ochorenia obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecná toxikológia

Opakované subkutánne podávanie vutrisiranu v dávke ≥ 30 mg/kg jedenkrát mesačne opiciam spôsobilo očakávané trvalé zníženie cirkulujúceho TTR (až o 99 %) a vitamínu A (až o 89 %) bez zjavných toxikologických nálezov.

Po opakovanom podávaní jedenkrát mesačne počas maximálne 6 mesiacov u potkanov a 9 mesiacov u opíc boli zistené mierne a konzistentné, neadverzné, histologické zmeny v pečeni (hepatocyty, Kupfferove bunky), obličkách (renálne tubuly), lymfatických uzlinách a miestach podania injekcie (makrofágy), ktoré odzrkadľovali hlavnú distribúciu a kumuláciu vutrisiranu. Nezistila sa však žiadna toxicita pri viac ako 1 000 a 3 000-násobnom zvýšení hodnoty AUC v plazme, pokiaľ sa normalizujú na štvrťročné dávkovanie a porovnajú s predpokladanou expozíciou pri maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí [MRHD].

Genotoxicita/karcinogenita

Vutrisiran nevykazoval žiadny genotoxický potenciál *in vitro* ani *in vivo*. Vutrisiran nebol karcinogénny u potkanov a myších samcov. U samíc myší, ktorým sa raz mesačne podával vutrisiran v dávkach 3, 9 alebo 18 mg/kg, sa v závislosti od dávky pozoroval štatisticky významný trend vzniku kombinovaných hepatocelulárnych adenómov a karcinómov, pričom relevantnosť tohto trendu pre ľudí nie je známa. Ak sa zohľadnia všetky údaje o toxicite, karcinogénny potenciál vutrisiranu sa považuje za nízky.

Reprodukčná toxicita

Vutrisiran nie je farmakologicky aktívny na potkanoch a králikoch, čo obmedzuje prediktívnosť týchto sledovaní. Jednorazová dávka ortológu vutrisiranu špecifického pre potkany však nemala v kombinovanej štúdii na potkanoch vplyv na fertilitu a skorý embryonálny vývin.

Týždenné subkutánne podávanie vutrisiranu nemalo vplyv na fertilitu a skorý embryonálny vývin pri viac ako 300-násobku normalizovanej hodnoty MRHD. V embryofetálnej štúdii so subkutánnym podávaním vutrisiranu jedenkrát denne u gravidných potkanov sa pozorovali nežiaduce účinky na telesnú hmotnosť matky, konzumáciu potravy, zvýšený počet predčasných pôrodov a postimplantačné straty s hodnotou NOAEL matky 10 mg/kg/deň, čo bol viac ako 300-násobok normalizovanej hodnoty MRHD 0,005 mg/kg/deň. Na základe nežiaduceho zníženia telesnej hmotnosti plodu a zvýšených skeletálnych variácií pri ≥ 10 mg/kg/deň bola hodnota NOAEL vutrisiranu pre plod 3 mg/kg/deň, čo je 97-násobok normalizovanej hodnoty MRHD.

V štúdii embryofetálneho vývinu na gravidných králikoch sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na embryofetálny vývin pri ≤ 30 mg/kg/deň vutrisiranu, čo je viac ako 1900-násobok normalizovanej hodnoty MRHD.

V štúdii prenatálno-postnatálneho vývinu nemalo subkutánne podávanie vutrisiranu každý šiesty deň žiadny vplyv na rast a vývin mláďat s hodnotou NOAEL 20 mg/kg, čo je viac ako 90-násobok normalizovanej hodnoty MRHD.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrogenfosforečnan sodný, dihydrát
hydrogenfosforečnan sodný, dihydrát
chlorid sodný
voda na injekcie
hydroxid sodný (na úpravu pH)
kyselina fosforečná (na úpravu pH).

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Neuchovávajte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnená injekčná striekačka (zo skla typu I) s ihlou veľkosti 29 G z nehrdzavejúcej ocele s chráničom ihly.

Amvuttra je dostupná v baleniach obsahujúcich jednu jednorazovú naplnenú injekčnú striekačku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1681/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. september 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Amvuttra 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
vutrisiran

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje vutrisiran sodný zodpovedajúci 25 mg vutrisiranu v 0,5 ml roztoku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, hydroxid sodný, kyselina fosforečná, voda na injekcie

Viac informácií nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
25 mg/0,5 ml
1 naplnená injekčná striekačka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1681/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Amvuttra

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

VIEČKO ZÁSOBNÍKA S NAPLNENOU INJEKČNOU STRIEKAČKOU

1. NÁZOV LIEKU

Amvuttra 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
vutrisiran

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Alnylam Netherlands B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Subkutánne použitie
25 mg/0,5 ml
Len na jednorazové použitie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Amvuttra 25 mg injekcia
vutrisiran
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

25 mg/0,5 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa: Informácia pre pacienta

Amvuttra 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
vutrisiran

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Amvuttra a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Amvuttru
3. Ako používať Amvuttru
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Amvuttru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Amvuttra a na čo sa používa

Účinnou látkou v Amvuttre je vutrisiran.

Na čo sa Amvuttra používa

Amvuttra sa používa na liečbu ochorenia nazývaného „dedičná ATTR“ alebo „hATTR amyloidóza“. Ide o ochorenie, ktoré je dedičné. hATTR amyloidóza je spôsobená problémami s bielkovinou v organizme nazývanou „transtyretín“ (TTR). Táto bielkovina sa tvorí predovšetkým v pečeni a v tele prenáša vitamín A a iné látky.

U ľudí s týmto ochorením sa malé vlákna bielkoviny TTR hromadia a vytvárajú zhluky nazývané „amyloidy“. Amyloid sa môže ukladať okolo alebo vo vnútri nervov, srdca alebo na iných miestach v organizme a brániť v ich správnom fungovaní. To spôsobuje príznaky tohto ochorenia.

Ako Amvuttra účinkuje

Amvuttra účinkuje tak, že znižuje množstvo bielkoviny TTR tvorenej pečeňou, to znamená, že v krvi sa nachádza menej bielkoviny TTR, ktorá môže vytvárať amyloid. To môže pomôcť zmierňovať príznaky tohto ochorenia.

Amvuttra sa používa len u dospelých.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Amvuttru

Nepoužívajte Amvuttru

- ak ste niekedy mali závažnú alergickú reakciu na vutrisiran alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako použijete tento liek.

Upozornenia a opatrenia

Znížená hladina vitamínu A v krvi a výživové doplnky obsahujúce vitamín

Amvuttra znižuje hladinu vitamínu A v krvi.
Lekár vám odporučí, aby ste každý deň užívali výživový doplnok obsahujúci vitamín A. Dodržiavajte dávku vitamínu A, ktorú vám odporučil lekár.
Prejavy nízkej hladiny vitamínu A môžu zahŕňať: problémy so zrakom, najmä v noci, suché oči, rozmazané alebo zakalené videnie.

- Ak počas používania Amvuttry spozorujete zmenu videnia alebo akékoľvek iné očné problémy, poraďte sa so svojím lekárom. Lekár vás môže poslať na vyšetrenie k očnému špecialistovi.

Príliš vysoké aj príliš nízke hladiny vitamínu A môžu poškodiť vývoj vášho nenarodeného dieťaťa. Ženy v plodnom veku preto musia vylúčiť tehotenstvo pred začiatkom liečby Amvuttrou a používať účinnú antikoncepciu (pozri časť „Tehotenstvo, dojčenie a antikoncepcia“ nižšie).

- Hladiny vitamínu A môžu zostať nízke viac ako 12 mesiacov po poslednej dávke Amvuttry.
- Ak plánujete otehotnieť, povedzte to svojmu lekárovi. Lekár vám povie, aby ste prestali užívať Amvuttru a výživové doplnky vitamínu A. Lekár tiež zabezpečí, aby sa u vás hladina vitamínu A vrátila k normálnym hodnotám predtým, ako sa pokúsite otehotnieť.
- Ak ste neplánovane otehotneli, povedzte to svojmu lekárovi. Lekár vám odporučí, aby ste prestali užívať Amvuttru. Počas prvých 3 mesiacov tehotenstva vám lekár môže odporučiť, aby ste prestali užívať výživový doplnok obsahujúci vitamín A. Počas posledných 6 mesiacov tehotenstva vám váš lekár môže odporučiť, aby ste znova začali užívať výživový doplnok obsahujúci vitamín A, ak sa hladina vitamínu A ešte nevrátila k normálnym hodnotám, a to z dôvodu zvýšeného rizika nedostatku vitamínu A počas posledných 3 mesiacov tehotenstva.

Deti a dospievajúci

Amvuttra sa neodporúča podávať deťom a dospievajúcim vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a Amvuttra

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Tehotenstvo, dojčenie a antikoncepcia

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

<u>Tehotenstvo</u>

Nepoužívajte Amvuttru, ak ste tehotná.

Ženy v plodnom veku

Amvuttra znižuje vo vašej krvi hladinu vitamínu A, ktorý je dôležitý pre normálny vývoj vášho nenarodeného dieťaťa (pozri časť „Upozornenia a opatrenia“ vyššie).

- Ak ste žena v plodnom veku, počas liečby Amvuttrou musíte používať účinnú antikoncepciu.
- Poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou o vhodných metódach antikoncepcie.
- Pred začiatkom liečby Amvuttrou je potrebné vylúčiť tehotenstvo.
- Informujte svojho lekára, ak plánujete otehotnieť alebo ak neplánovane otehotniete. Lekár vám povie, aby ste prestali používať Amvuttru.

Dojčenie

Nie je známe, či vutrisiran prechádza do materského mlieka. Lekár zváži potenciálny prínos liečby pre vás v porovnaní s rizikami dojčenia pre vaše dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že by Amvuttra ovplyvňovala schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Lekár vám povie, či váš stav umožňuje bezpečne viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Amvuttra obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Amvuttru

Amvuttru si môžete podať sami alebo vám ju môže podať opatrovateľ, prípadne zdravotnícky pracovník.

Predtým, ako si podáte dávku Amvuttry, vám a/alebo vášmu opatrovateľovi lekár alebo zdravotnícky pracovník ukáže, ako ju pripraviť a injekčne podať.

Pokyny na používanie Amvuttry nájdete v časti „Návod na použitie“ na konci tejto písomnej informácie.

Aká dávka Amvuttry sa má použiť

Odporúčaná dávka je 25 mg jedenkrát za 3 mesiace.

Kam sa injekcia podáva

Amvuttra sa podáva injekciou pod kožu („subkutánna injekcia“) do oblasti brucha, hornej časti ramena (ak injekciu podáva niekto iný) alebo stehna.

Ako dlho sa Amvuttra používa

Lekár vám povie, ako dlho musíte používať Amvuttru. Neprerušujte liečbu Amvuttrou, pokiaľ vám to nenariadi lekár.

Ak použijete viac Amvuttry, ako máte

V nepravdepodobnom prípade, že použijete príliš veľkú dávku (predávkovanie), kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika, aj keď nemáte žiadne príznaky. Lekár skontroluje, či sa u vás nevyskytli vedľajšie účinky.

Ak zabudnete použiť Amvuttru

V prípade vynechania dávky podajte Amvuttru čo najskôr. Potom pokračujte v dávkovaní každé 3 mesiace od poslednej podanej dávky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak spozorujete niektorý z nasledovných vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí
- Bolesť kĺbov
- Bolesť paží a nôh

Časté: môžu postihovať menej ako1 z 10 ľudí
- Dýchavičnosť
- Začervenanie, bolesť, svrbenie, modriny alebo teplo v mieste podania injekcie
- Krvné testy dokazujúce zvýšenie hladiny pečeňového enzýmu nazývaného alkalická fosfatáza

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Amvuttru

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na etikete, na vrchnáku podnosu a na škatuli po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Neuchovávajte v mrazničke.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Amvuttra obsahuje

- Liečivo je vutrisiran.
  Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje vutrisiran sodný zodpovedajúci 25 mg vutrisiranu v 0,5 ml roztoku.

- Ďalšie zložky sú: dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný a voda na injekcie. Na úpravu pH sa môže použiť hydroxid sodný a kyselina fosforečná (pozri „Amvuttra obsahuje sodík“ v časti 2).

Ako vyzerá Amvuttra a obsah balenia

Tento liek je číry, bezfarebný až žltý injekčný roztok (injekcia). Každé balenie obsahuje jednu jednorazovú naplnenú injekčnú striekačku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Pre akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

NÁVOD NA POUŽITIE
Amvuttra 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
vutrisiran
jednorazová naplnená injekčná striekačka s chráničom ihly

Pred použitím tejto naplnenej injekčnej striekačky si prečítajte tento návod na použitie.

Ako rozumieť naplnenej injekčnej striekačke

Naplnená injekčná striekačka (ďalej „injekčná striekačka“) je jednorazová a je určená len na jedno použitie.

Cesta a spôsob podávania

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú striekačku Amvuttry na jednorazové použitie. Každá injekčná striekačka Amvuttra obsahuje 25 mg vutrisiranu na podkožnú injekciu (subkutánnu injekciu) jedenkrát za 3 mesiace.

Lekár alebo zdravotnícky pracovník vám a/alebo vášmu opatrovateľovi ukáže, ako pripraviť a podať dávku Amvuttry predtým, ako to urobíte sami. V prípade potreby sa obráťte na svojho zdravotníckeho pracovníka alebo lekára, ktorý vám poskytne ďalšie pokyny a podporu.

Tento návod uchovávajte, až kým sa injekčná striekačka nepoužije.

Ako uchovávať Amvuttru

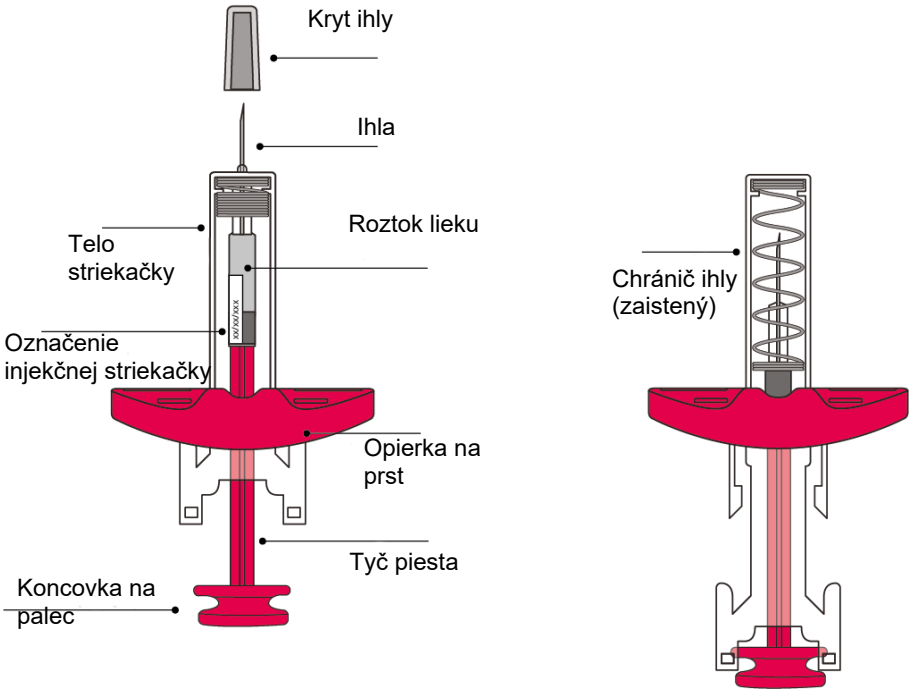
Neuchovávajte pri teplote nad 30 °C.
Neuchovávajte v mrazničke.
Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Dôležité upozornenia

Nepoužívajte, ak je škatuľa poškodená alebo vykazuje známky porušenia.
Nepoužívajte injekčnú striekačku, ak spadla na tvrdý povrch.
Nedotýkajte sa tyče piesta, kým nie ste pripravený na podanie.
Kryt ihly **odstráňte** tesne pred podaním injekcie.
Nedávajte späť kryt injekčnej striekačky**.**

Ako injekčná striekačka vyzerá pred použitím a po použití:

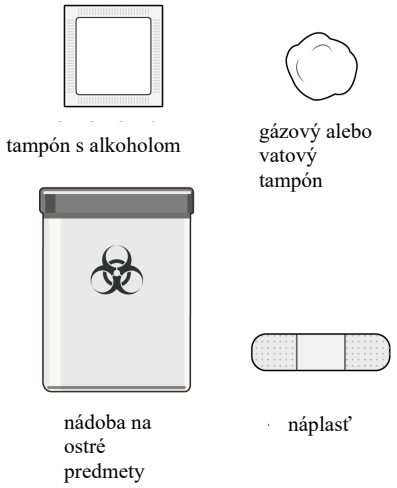
Pred použitím **Po použití**



1. krok: Príprava potrebných pomôcok

Na čistý rovný povrch si pripravte a položte nasledujúce pomôcky (nie sú súčasťou balenia):

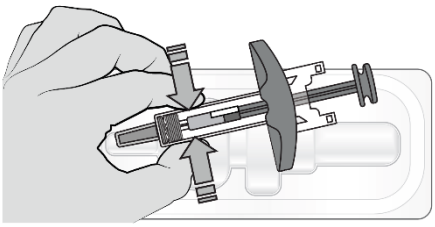
- tampón s alkoholom
- gázový alebo vatový tampón
- náplasť
- nádobu na ostré predmety



2. krok: Príprava injekčnej striekačky

Ak sa injekčná striekačka skladuje v chlade, pred použitím ju nechajte 30 minút zohriať na izbovú teplotu.

Injekčnú striekačku **neohrievajte** žiadnym iným spôsobom, napr. v mikrovlnnej rúre, horúcou vodou alebo v blízkosti zdrojov tepla.



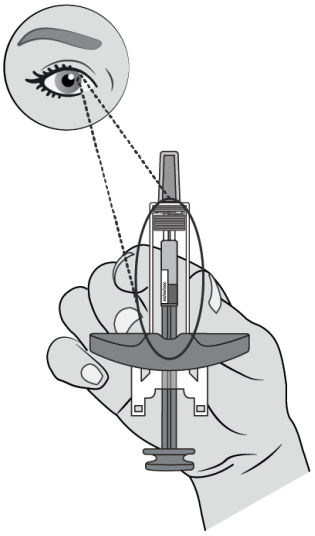
Injekčnú striekačku vyberte z obalu uchopením tela injekčnej striekačky.

Nedotýkajte sa tyče piesta, kým nie ste pripravený na podanie injekcie.
Nepoužívajte injekčnú striekačku, ak spadla na tvrdý povrch.
Kryt ihly **odstráňte** tesne pred podaním injekcie.

3. krok: Kontrola injekčnej striekačky

Skontrolujte:

- ✓ či injekčná striekačka nie je poškodená, napríklad prasknutá alebo netesní.
- ✓ či kryt ihly nie je porušený a či je pripojený k injekčnej striekačke.
- ✓ či je roztok lieku v injekčnej striekačke číry a bezfarebný až žltý.
- ✓ či je na označení injekčnej striekačky uvedené „Amvuttra 25 mg“.
- ✓ dátum exspirácie na označení injekčnej striekačky.



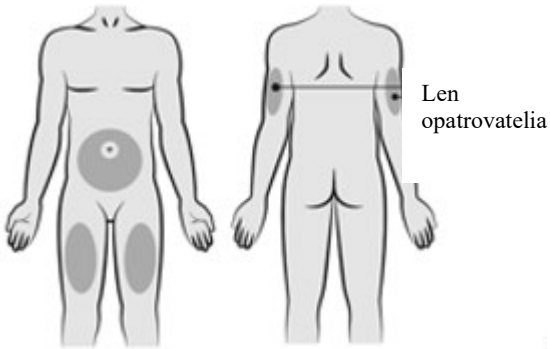
Je bežné, že sa v injekčnej striekačke objavia vzduchové bubliny.

Nepoužívajte injekčnú striekačku, ak sa pri kontrole injekčnej striekačky a roztoku lieku zistia akékoľvek problémy.
Nepoužívajte po uplynutí dátumu exspirácie.
Nepoužívajte roztok lieku, ak obsahuje častice alebo je zakalený či zmenil farbu.
Ak zistíte akékoľvek problémy, kontaktujte poskytovateľa zdravotnej starostlivosti.

4. krok: Výber miesta podania injekcie

Miesto podania injekcie si vyberte z nasledujúcich oblastí:

- brucho okrem 5 cm (2 palce) oblasti okolo pupka
- predná strana stehien.
- Ak vám injekciu podáva niekto iný, môže sa použiť aj zadná strana ramena.



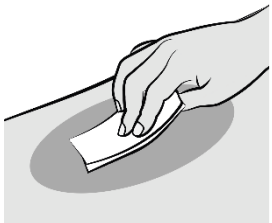
Nepodávajte injekciu do oblastí kože, ktoré sú citlivé, červené, opuchnuté, pomliaždené alebo tvrdé, alebo vo vzdialenosti 5 cm (2 palce) od pupka.

5. krok: Príprava na injekciu

Umyte si ruky vodou a mydlom a dôkladne ich osušte čistým uterákom.

Zvolené miesto vpichu očistite alkoholovým tampónom.

Pred podaním injekcie nechajte pokožku vyschnúť na vzduchu. Po očistení sa miesta vpichu nedotýkajte ani naň nefúkajte.

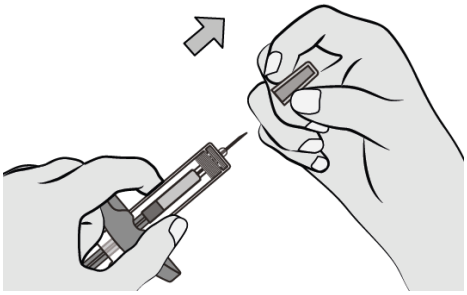


6. krok: Odstránenie krytu ihly

Telo injekčnej striekačky držte jednou rukou.

Druhou rukou stiahnite kryt ihly priamym pohybom a kryt ihly ihneď zlikvidujte.

Je bežné, že sa na hrote ihly objaví kvapka tekutiny.

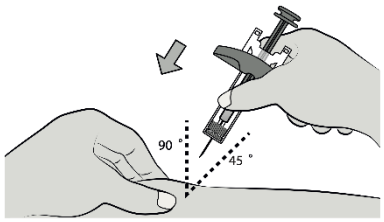


Ihly sa **nedotýkajte** a nenechajte ju dotknúť sa žiadneho povrchu.
Nedávajte späť kryt injekčnej striekačky.
Nevyťahujte tyč piesta.
Nepoužívajte injekčnú striekačku, ak spadla na tvrdý povrch.

7. krok: Vloženie ihly

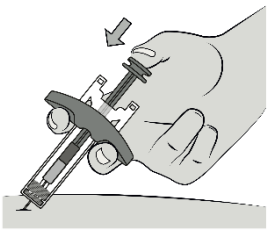
Voľnou rukou jemne stisnite očistenú kožu okolo miesta vpichu, aby ste vytvorili kožnú riasu na injekciu.

Ihlu úplne zaveďte do kožnej riasy pod uhlom 45 – 90°.



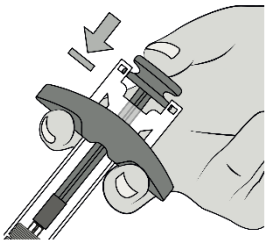
8. krok: Podanie lieku

Pomocou koncovky na palec zatlačte na tyč piesta a zároveň prstami uchopte opierku.



Zatlačte piest až na doraz, aby ste podali celý roztok lieku.

Piest sa musí zatlačiť **až na doraz,** aby sa podala dávka.

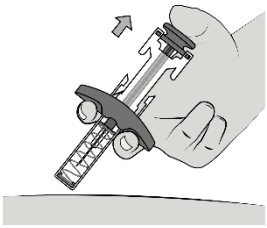


9. krok: Uvoľnenie tyče piesta

Uvoľnite piest, aby chránič ihly zakryl ihlu.

Vytiahnite injekčnú striekačku z kože.

Neblokujte pohyb piestu.
Neťahajte za chránič ihly smerom nadol.
Chránič ihly automaticky zakryje ihlu.



10. krok: Kontrola miesta vpichu

V mieste vpichu sa môže objaviť malé množstvo krvi alebo tekutiny.

V takom prípade, zatlačte na miesto vpichu gázovým alebo vatovým tampónom, kým sa krvácanie nezastaví.

Miesto vpichu nešúchajte.

11. krok: Likvidácia injekčnej striekačky

Použitú injekčnú striekačku **ihneď vyhoďte** do nádoby na ostré predmety.

Nádobu na ostré predmety používajte len na likvidáciu injekčných striekačiek.