

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Amvuttra 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje natrijev vutrisiranat v količini, ki ustreza 25 mg vutrisirana, v 0,5 ml raztopine.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra, brezbarvna do rumena raztopina (vrednost pH približno 7; osmolalnost 210 do 390 mOsm/kg).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Amvuttra je indicirano za zdravljenje dedne transtiretinske amiloidoze (hATTR - hereditary transthyretin amyloidosis) pri odraslih bolnikih s polinevropatijo 1. ali 2. stopnje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov z amiloidozo. Zdravljenje je treba začeti čim prej v poteku bolezni, da se prepreči napredovanje invalidnosti.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Amvuttra je 25 mg v obliki subkutane injekcije enkrat na 3 mesece.

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Amvuttra, se svetuje dodajanje vitamina A v odmerku približno 2500 i.e. do 3000 i.e. na dan, vendar ne več (glejte poglavje 4.4).

Odločitev o nadaljevanju zdravljenja pri bolnikih, pri katerih bolezen napreduje do polinevropatije 3. stopnje, je treba sprejeti po presoji zdravnika na podlagi splošne ocene koristi in tveganja.

Izpuščeni odmerki

Če je odmerek izpuščen, je treba zdravilo Amvuttra dati takoj, ko je mogoče. Odmerjanje je treba nadaljevati vsake 3 mesece od zadnjega danega odmerka.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Pri bolnikih, starih ≥ 65 let, prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (vrednost celokupnega bilirubina $\leq$ 1-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN) in vrednost aspartat-aminotransferaze (AST) $>$ 1-kratnik ZMN ali vrednost celokupnega bilirubina $>$ 1,0- do 1,5-kratnik ZMN in katera koli vrednost AST) prilagajanje odmerka ni potrebno. Vutrisirana niso preučili pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter in ga ti bolniki smejo prejemati samo, če pričakovana klinična korist odtehta možno tveganje (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (ocenjena hitrost glomerulne filtracije [eGFR] $\geq$ 30 do $<$ 90 ml/min/1,73 m²) prilagajanje odmerka ni potrebno. Vutrisirana niso preučili pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali končno odpovedjo ledvic in ga ti bolniki smejo prejemati le, če pričakovana klinična korist odtehta možno tveganje (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Amvuttra pri otrocih ali mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Amvuttra je namenjeno samo za subkutano uporabo.

Zdravilo Amvuttra lahko daje zdravstveni delavec, bolnik ali skrbnik.

Bolniki ali skrbniki lahko injicirajo zdravilo Amvuttra po tem, ko jih je zdravstveni delavec poučil o pravilni tehniki subkutanega injiciranja.

To zdravilo je pripravljeno za uporabo in je namenjeno samo za enkratno uporabo.

Raztopino je treba vizualno pregledati glede delcev in obarvanja. Raztopine ne uporabite, če je obarvana ali so prisotni delci.

Če je napolnjena injekcijska brizga shranjena na hladnem, je treba škatlo približno 30 minut pred dajanjem pustiti na sobni temperaturi, da se segreje.

- Subkutano injekcijo je treba injicirati v eno od naslednjih mest: trebuh, stegna ali nadlakti. Če se injicira v nadlaket, mora injekcijo dati zdravstveni delavec ali skrbnik. Zdravilo Amvuttra se ne sme injicirati v brazgotinasto tkivo ali pordele, vnete ali otekle predele.
- Pri injiciranju v trebuh se je treba izogibati predelu okoli popka.

4.3 Kontraindikacije

Huda preobčutljivost (npr. anafilaksa) na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pomanjkanje vitamina A

Zdravilo Amvuttra z znižanjem ravni beljakovine transtiretina (TTR) v serumu povzroči znižanje ravni vitamina A (retinol) v serumu (glejte poglavje 5.1). Ravni vitamina A v serumu, ki so pod spodnjo mejo normalnih vrednosti, je treba korigirati in pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Amvuttra oceniti kakršne koli očesne simptome ali znake zaradi pomanjkanja vitamina A.

Bolniki, ki prejemajo zdravilo Amvuttra, morajo za zmanjšanje možnega tveganja očesnih simptomov zaradi pomanjkanja vitamina A peroralno jemati dodatek vitamina A v odmerku približno 2500 i.e. do 3000 i.e. na dan, vendar ne več. Če se pri bolnikih razvijejo očesni simptomi, ki kažejo na pomanjkanje vitamina A, vključno s poslabšanjem nočnega vida ali nočno slepoto, dolgotrajno

suhostjo oči, vnetjem oči, vnetjem ali ulceracijo roženice, zadebelitvijo roženice ali perforacijo roženice, je priporočljiva napotitev k oftalmologu.

V prvih 60 dneh nosečnosti so lahko previsoke ali prenizke ravni vitamina A povezane s povečanim tveganjem za malformacije ploda. Zato je treba pred začetkom uporabe zdravila Amvuttra izključiti nosečnost, ženske v rodni dobi pa morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6). Če ženska namerava zanositi, je treba dajanje zdravila Amvuttra in dodajanje vitamina A prekiniti ter nadzirati ravni vitamina A v serumu, ki se morajo vrniti na normalno raven, preden poskusi zanositi. Ravni vitamina A v serumu lahko ostanejo znižane še več kot 12 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Amvuttra.

V primeru nenačrtovane nosečnosti je treba zdravljenje z zdravilom Amvuttra prekiniti (glejte poglavje 4.6). Priporočil glede nadaljevanja ali prekinitve dodajanja vitamina A prvem trimesečju nenačrtovane nosečnosti ni mogoče dati. Če se dodajanje vitamina A nadaljuje, odmerek ne sme presegati 3000 i.e. na dan, ker ni na voljo dovolj podatkov, ki bi podpiralo uporabo večjih odmerkov. Nato je treba v drugem in tretjem trimesečju nadaljevati oz. ponovno uvesti dodajanje vitamina A v odmerku 2500 i.e. do 3000 i.e. na dan, če se ravni vitamina A v serumu še niso vrstile na normalno vrednost, saj obstaja povečano tveganje za pomanjkanje vitamina A v tretjem trimesečju.

Ni znano, ali dodajanje vitamina A med nosečnostjo zadošča za preprečevanje pomanjkanja vitamina A, če nosečnica nadaljuje s prejetjem zdravila Amvuttra. Vendar pa zaradi mehanizma delovanja zdravila Amvuttra ni verjetno, da bi povečanje dodajanja vitamina A do več kot 3000 i.e. na dan med nosečnostjo popravilo ravni retinola v plazmi, je pa lahko škodljivo za mater in plod.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kliničnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Ne pričakuje se, da bi vutrisiran povzročil medsebojno delovanje ali da bi nanj vplivali zaviralci ali induktorji encimov citokroma P450 ali da bi spremenil aktivnost prenašalcev. Zato se ne pričakuje, da bi imel vutrisiran klinično pomembne interakcije z drugimi zdravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Zdravljenje z zdravilom Amvuttra znižuje ravni vitamina A v serumu. Previsoke ali prenizke ravni vitamina A so lahko povezane s povečanim tveganjem za malformacije ploda. Zato je treba pred uvedbo zdravljenja izključiti nosečnost, ženske v rodni dobi pa morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo. Če ženska namerava zanositi, je treba zdravljenje z zdravilom Amvuttra in dodajanje vitamina A prekiniti ter nadzirati ravni vitamina A v serumu, ki se morajo vrniti na normalno raven, preden poskusi zanositi (glejte poglavje 4.4). Ravni vitamina A v serumu lahko ostanejo znižane še več kot 12 mesecev po zadnjem odmerku zdravila.

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Amvuttra pri nosečnicah ni. Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zaradi možnosti tveganja za teratogenost, ki izhaja iz neuravnoteženih ravni vitamina A, zdravila Amvuttra ne smete uporabljati pri nosečnicah. Iz previdnostnih razlogov je treba izmeriti ravni vitamina A (glejte poglavje 4.4) in tiroideo stimulirajočega hormona (TSH) v zgodnji nosečnosti. Skrbno je treba spremljati plod, zlasti v prvem trimesečju.

Dojenje

Ni znano, ali se vutrisiran izloča v materino mleko. Ni dovolj podatkov o izločanju vutrisirana v mleko pri živalih (glejte poglavje 5.3).

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Amvuttra, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o učinku zdravila Amvuttra na plodnost pri človeku ni. Študije na živalih niso pokazale vpliva na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Amvuttra nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V obdobju 18-mesečnega zdravljenja v preskušanju HELIOS-A sta bila najpogostejša neželena učinka, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Amvuttra, bolečina v okončinah (15 %) in artralgiya (11 %).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so predstavljeni po prednostnih izrazih po MedDRA in organskih sistemih po MedDRA po pogostnosti. Pogostnost neželenih učinkov je izražena z naslednjimi kategorijami:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Preglednica 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravilu Amvuttra

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja ^a	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgiya	zelo pogosti
	bolečina v okončinah	zelo pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcije na mestu injiciranja ^b	pogosti
Preiskave	zvišana raven alkalne fosfataze v krvi	pogosti
^a Vključuje dispnejo, dispnejo pri naporu in paroksizmalno nočno dispnejo ^b Poročani simptomi vključujejo modrice, eritem, bolečino, pruritus in toploto. Reakcije na mestu injiciranja so bile blage, prehodne in niso povzročile prekinitve zdravljenja.		

Opis izbranih neželenih učinkov

Imunogenost

V obdobju 18-mesečnega zdravljenja v preskušanju HELIOS-A so se protitelesa proti zdravilu (ADA - anti-drug antibodies) razvila pri 4 (3,3 %) bolnikih, zdravljenih z zdravilom Amvuttra. Titri ADA so bili nizki in prehodni, brez dokazov o vplivu na klinično učinkovitost, varnost ali farmakokinetični ali farmakodinamični profil vutrisirana.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo, da bolnika spremljate, kot je zdravstveno indicirano glede morebitnih znakov ali simptomov neželenih učinkov ter uvedete ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na živčevje, oznaka ATC: N07XX18

Mehanizem delovanja

Zdravilo Amvuttra vsebuje vutrisiran, ki je kemično stabilizirana dvoverižna majhna interferenčna ribonukleinska kislina (siRNA - small interfering ribonucleic acid), ki specifično cilja variantno in nemutirano sporočilno RNA (mRNA - messenger RNA) transtiretina (*TTR*) ter je kovalentno povezana z ligandom, ki vsebuje tri ostanke *N*-acetilgalaktozamina (GalNAc), ki omogočajo dostavo siRNA v hepatocite.

V naravnem procesu, imenovanem interferenca RNA, vutrisiran povzroča katalitično razgradnjo mRNA *TTR* v jetrih, kar povzroči znižane ravni variantne in nemutirane beljakovine TTR v serumu.

Farmakodinamični učinki

Povprečna raven TTR v serumu se je znižala že po 22 dneh, s povprečnim znižanjem ravni TTR v stanju blizu dinamičnega ravnovesja za 73 % do 6. tedna. S ponavljajočim odmerjanjem 25 mg enkrat vsake 3 mesece je bilo povprečno znižanje ravni TTR v serumu po 9 mesecih zdravljenja 83 % in po 18 mesecih zdravljenja 88 %. Podobna znižanja ravni TTR so opazili ne glede na genotip (V30M ali ne-V30M), predhodno uporabo stabilizatorja TTR, telesno maso, spol, starost ali raso.

TTR v serumu je nosilec vezavne beljakovine za retinol 4, ki je glavni nosilec vitamina A v krvi. Zdravilo Amvuttra je znižalo ravni vitamina A z znižanjem povprečnih najvišjih in najnižjih vrednosti v stanju dinamičnega ravnovesja za 70 % oziroma 63 % (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila Amvuttra so preučevali v globalni, randomizirani, odprti klinični študiji (HELIOS-A) pri odraslih bolnikih z amiloidozo hATTR s polinevropatijo. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 3 : 1 za prejemanje 25 mg zdravila Amvuttra (N = 122) subkutano enkrat na 3 mesece ali 0,3 mg/kg patisirana (N = 42) intravensko enkrat na 3 tedne. Obdobje zdravljenja v študiji je trajalo 18 mesecev z dvema analizama, eno v 9. in eno v 18. mesecu. Sedemindvetdeset odstotkov (97 %) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Amvuttra, je dokončalo vsaj 18 mesecev dodeljenega zdravljenja (vutrisiran ali patisiriran). Ocene učinkovitosti so temeljile na primerjavi skupine v študiji, ki je prejela vutrisiran, z zunanjo skupino s placebom (skupina, ki je prejela placebo v študiji 3. faze APOLLO), ki je bila sestavljena iz podobne populacije bolnikov z amiloidozo hATTR s polinevropatijo. Ocena neinferiornosti znižanja ravni TTR v serumu je temeljila na primerjavi skupine, ki je prejela vutrisiran, s skupino študije, ki je prejela patisiriran.

Med bolniki, ki so prejeli zdravilo Amvuttra, je bila mediana starost bolnikov ob izhodišču 60 let (razpon od 34 do 80 let), 38 % je bilo starih ≥ 65 let in 65 % bolnikov je bilo moških. Zastopanih je bilo dvaindvajset (22) različnih variant TTR: V30M (44 %), T60A (13 %), E89Q (8 %), A97S (6 %), S50R (4 %), V122I (3 %), L58H (3 %) in druge (18 %). Dvajset odstotkov (20 %) bolnikov je imelo genotip V30M in zgodnji pojav simptomov (stari < 50 let). Ob izhodišču je imelo 69 % bolnikov bolezen 1. stopnje (neprizadeta hoja; običajno blaga senzorična, motorična in avtonomna nevropatija spodnjih udov), 31 % pa jih je imelo bolezen 2. stopnje (potrebna pomoč pri hoji; zmerna prizadetost spodnjih udov, zgornjih udov in trupa). Bolnikov z boleznijo 3. stopnje ni bilo. Enainšestdeset odstotkov (61 %) bolnikov je bilo predhodno zdravljenih s stabilizatorji tetramerov TTR. Po funkcijski razvrstitvi Newyorškega združenja za srce (NYHA - New York Heart Association) za srčno popuščanje je imelo 9 % bolnikov popuščanje I. razreda in 35 % popuščanje II. razreda. Triinšestdeset odstotkov (33 %) bolnikov je izpolnjevalo vnaprej določena merila za prizadetost srca (izhodiščna debelina stene levega prekata ≥ 13 mm brez anamneze hipertenzije ali bolezni aortne zaklopke).

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba v modificirani lestvici nevropatske okvare (mNIS+7, modified Neuropathy Impairment Score +7) od izhodišča do 18. meseca. Ta opazovani dogodek so sestavljale meritve motorične, senzorične in avtonomne nevropatije, vključno z ocenami motorične zmogljivosti in refleksov, kvantitativno senzorično testiranje, študije prevajanja živcev in posturalni krvni tlak, pri čemer je bil razpon lestvice od 0 do 304 točk, višji rezultat pa pomeni slabšanje prizadetosti.

Sprememba skupne ocene kakovosti življenja diabetične nevropatije po norfolškem vprašalniku Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QoL-DN) od izhodiščne vrednosti do 18. meseca je bila ocenjena kot sekundarni opazovani dogodek. Norfolški vprašalnik QoL-DN (po navedbah bolnikov) vključuje domene, ki se nanašajo na tanka in debela živčna vlakna in avtonomno delovanje živcev, simptome polinevropatije in aktivnosti vsakodnevnega življenja, s skupnim seštevkom od -4 do 136, pri čemer višji rezultat pomeni slabšanje kakovosti življenja.

Drugi sekundarni opazovani dogodki so vključevali hitrost hoje (10-metrski test hoje), prehransko stanje (mBMI) in možnost izvajanja dejavnosti vsakodnevnega življenja in udeležbe v družabnih aktivnostih, o kateri poročajo bolniki z vprašalnikom o invalidnosti R-ODS (Rasch-Built Overall Disability Scale).

Zdravljenje z zdravilom Amvuttra v študiji HELIOS-A je pokazalo statistično značilna izboljšanja vseh opazovanih dogodkov (preglednica 2 in slika 1), merjenih od izhodišča do 9. in 18. meseca, v primerjavi z zunanjo skupino študije APOLLO, ki je prejela placebo (vsi $p < 0,0001$).

Časovno povprečeno odstotno zmanjšanje najnižjih vrednosti TTR do 18. meseca je bilo 84,7 % za vutrisiran in 80,6 % za patisiran. Odstotek znižanja ravni TTR v serumu v skupini, ki je prejela vutrisiran, ni bil inferioren (glede na vnaprej določena merila) glede na skupino v študiji, ki je prejela patisiran, do 18. meseca, mediana razlika je bila 5,3 % (95-% IZ; 1,2 %; 9,3 %).

Preglednica 2: Povzetek rezultatov klinične učinkovitosti iz študije HELIOS-A

Opazovani dogodek ^a	Izhodišče, povprečje (SD)		Sprememba od izhodišča, povprečje LS (SEM)		Zdravilo Amvuttra – placebo ^b Razlika v zdravljenju, povprečje LS (95 % IZ):	Vrednost P
	Zdravilo Amvuttra N = 122	Placebo ^b N = 77	Zdravilo Amvuttra	Placebo ^b		
9. mesec						
mNIS+7 ^c	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	−2,2 (1,4)	14,8 (2,0)	−17,0 (−21,8; −12,2)	<i>p</i> < 0,0001
Norfolk QoL-DN ^c	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	−3,3 (1,7)	12,9 (2,2)	−16,2 (−21,7; −10,8)	<i>p</i> < 0,0001
10-metrski test hoje (m/sek) ^d	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	0 (0,02)	-0,13 (0,03)	0,13 (0,07; 0,19)	<i>p</i> < 0,0001
18. mesec						
mNIS+7 ^c	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	−0,5 (1,6)	28,1 (2,3)	−28,5 (−34,0; −23,1)	<i>p</i> < 0,0001
Norfolk QoL-DN ^c	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	−1,2 (1,8)	19,8 (2,6)	−21,0 (−27,1; −14,9)	<i>p</i> < 0,0001
10-metrski test hoje (m/sek) ^d	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	−0,02 (0,03)	−0,26 (0,04)	0,24 (0,15; 0,33)	<i>p</i> < 0,0001
mBMI ^e	1057,5 (233,8)	989,9 (214,2)	25,0 (9,5)	−115,7 (13,4)	140,7 (108,4; 172,9)	<i>p</i> < 0,0001
R-ODS ^f	34,1 (11,0)	29,8 (10,8)	−1,5 (0,6)	−9,9 (0,8)	8,4 (6,5; 10,4)	<i>p</i> < 0,0001

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; povprečje LS = povprečje po metodi najmanjših kvadratov (least squares);

mBMI = prilagojeni indeks telesne mase (modified body mass index); mNIS = prilagojeni rezultat okvare zaradi nevropatije; QoL-DN = kakovost življenja – diabetična nevropatija; SD = standardna deviacija; SEM = standardna napaka povprečja

^a Vsi opazovani dogodki v 9. mesecu so bili analizirani z analizo kovariance (ANCOVA) z metodo multiple imputacije (MI) in vsi v 18. mesecu so bili analizirani z modelom mešanega učinka ponovljenih meritev (MMRM, mixed-effects model for repeated measures)

^b Zunanja skupina, ki je prejela placebo, iz randomizirane nadzorovane študije APOLLO

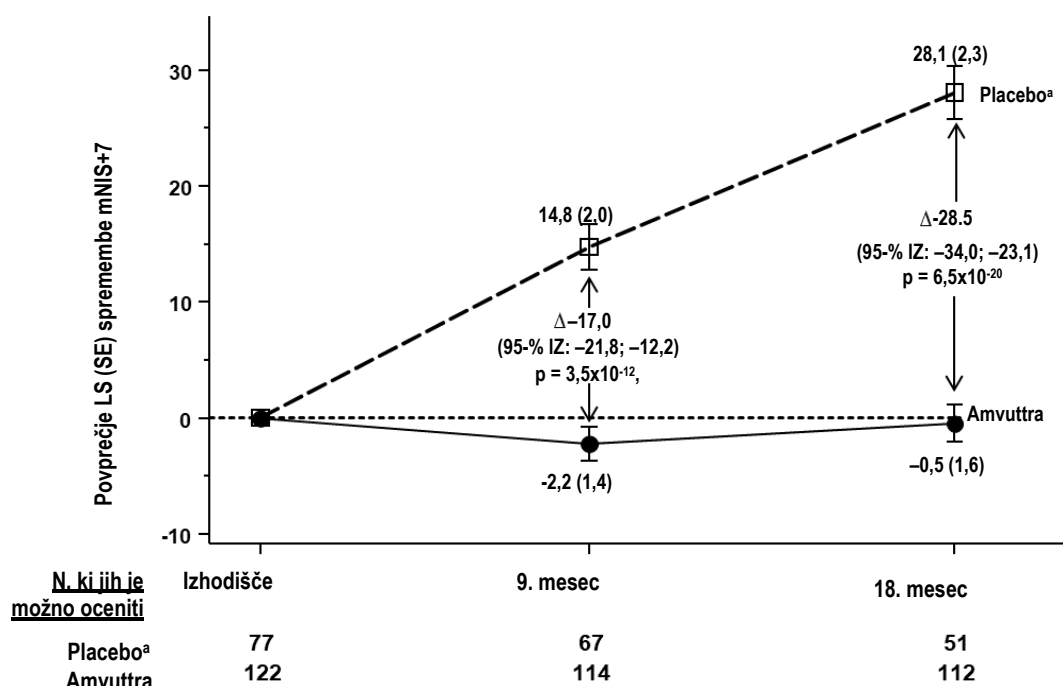
^c Manjša številka pomeni manjšo prizadetost/manj simptomov

^d Večja številka pomeni manjšo nezmožnost/manjšo prizadetost

^e mBMI: indeks telesne mase (BMI; kg/m²), pomnožen s serumskim albuminom (g/l); večja številka pomeni boljše stanje prehranjenosti.

^f Večja številka pomeni manjšo nezmožnost/manjšo prizadetost.

Slika 1: Sprememba mNIS+7 od izhodišča (9. mesec in 18. mesec)



Zmanjšanje mNIS+7 pomeni izboljšanje

Δ pomeni razliko v zdravljenju med skupinama, prikazano kot povprečna LS razlika (95 % IZ) med zdravilom Amvuttra in zunanjim placebo

Vsi opazovani dogodki v 9. mesecu so bili analizirani z analizo kovariance (ANCOVA) z metodo multiple imputacije (MI) in vsi v 18. mesecu so bili analizirani z modelom mešanega učinka ponovljenih meritev (MMRM)

^a Zunanja skupina, ki je prejela placebo, iz randomizirane nadzorovane študije APOLLO

Bolniki, ki so prejeli zdravilo Amvuttra, so imeli v primerjavi s placebom po skupnem seštevku mNIS+7 in Norfolk QoL-DN v 9. mesecu in 18. mesecu podobne koristi v vseh podskupinah, vključno s starostjo, spolom, raso, regijo, seštevkom NIS, statusom genotipa V30M, predhodno uporabo stabilizatorjev TTR, stopnjo bolezni in bolniki z vnaprej določenimi merili za prizadetost srca ali brez njih.

N-končni natriuretični propeptid tipa B (NT-proBNP - N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) je prognostični bioznačevalec srčne disfunkcije. Vrednosti NT-proBNP ob izhodišču (geometrično povprečje) so bile 273 ng/l pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Amvuttra, in 531 ng/l pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V 18. mesecu so se geometrične povprečne ravni NT-proBNP pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Amvuttra, zmanjšale za 6 %, medtem ko so se pri bolnikih s placebom povečale za 96 %.

Centralno ocenjeni ehokardiogrami prikazujejo spremembo debeline stene levega prekata (povprečna LS razlika: -0,18 mm [95 % IZ; -0,74; 0,38]) in longitudinalno deformacijo (povprečna LS razlika: -0,4 % [95 % IZ; -1,2; 0,4]) pri zdravljenju z zdravilom Amvuttra v primerjavi s placebom.

Kljub ugotovljenim vrednostim za NT-proBNP in debelino stene levega prekata je treba klinično korist pri kardiomiopatiji še potrditi.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z vutrisiranom za vse podskupine pediatrične populacije pri dedni transtiretinski amiloidozi (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti zdravila Amvuttra so bile določene z merjenjem koncentracij vutrisirana v plazmi in urinu.

Absorpcija

Po subkutanem dajanju se vutrisiran hitro absorbira, čas do najvišje plazemske koncentracije ($t_{\max}$) je 3,0 (razpon: 2,0 do 6,5) ure. Pri priporočenem režimu odmerjanja 25 mg enkrat na 3 mesece subkutano so bile vrednosti povprečne (% koeficient variacije [% CV]) najvišje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{\max}$) in površina pod krivuljo koncentracije v odvisnosti od časa od 0 do 24 ur (AUC_{0-24}) 0,12 $\mu\text{g/ml}$ (64,3 %) oziroma 0,80 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (35,0 %). Po ponavljajočem četrtletnem odmerjanju se vutrisiran v plazmi ni kopičil.

Porazdelitev

Vutrisiran se v več kot 80 % veže na beljakovine v plazmi v razponu koncentracij, ki so ga opazili pri ljudeh pri odmerku 25 mg enkrat na 3 mesece subkutano. Vezava vutrisirana na beljakovine v plazmi je bila odvisna od koncentracije in se je z večanjem koncentracij vutrisirana manjšala (od 78 % pri 0,5 $\mu\text{g/ml}$ do 19 % pri 50 $\mu\text{g/ml}$). Populacijska ocena za navidezni volumen porazdelitve v osrednjem razdelku (V_d/F) vutrisirana pri ljudeh je bila 10,2 l (% relativne standardne napake [RSN] = 5,71 %). Vutrisiran se po subkutanem odmerjanju pretežno porazdeli v jetrih.

Biotransformacija

Vutrisiran se v jetrih z endonukleazami in eksonukleazami presnavlja v kratke nukleotidne fragmente različnih velikosti. Pri ljudeh v obtoku ni bilo večjih presnovkov. Študije *in vitro* kažejo, da se vutrisiran ne presnavlja z encimi CYP450.

Izločanje

Po enkratnem subkutanem odmerku 25 mg je bila mediana navideznega plazemskega očistka 21,4 (razpon: 19,8; 30,0) l/h. Mediana končnega razpolovnega časa izločanja ($t_{1/2}$) vutrisirana je bila 5,23 (razpon: 2,24; 6,36) ure. Po enkratnem subkutanem odmerku od 5 do 300 mg se je povprečni delež nespremenjene učinkovine, izločene z urinom, za vutrisiran gibal od 15,4 do 25,4 %, povprečni ledvični očistek pa od 4,45 do 5,74 l/h.

Linearnost/nelinearnost

Po enkratnih subkutanem odmerkih v razponu odmerkov od 5 do 300 mg se je pokazalo, da je koncentracija $C_{\max}$ vutrisirana sorazmerna odmerku, medtem ko je površina pod krivuljo koncentracije glede na čas od časa odmerjanja ekstrapolirana na neskončnost (AUC_{inf}) in površina pod krivuljo koncentracije glede na čas od časa odmerjanja do zadnje merljive koncentracije (AUC_{last}) nekoliko večja od sorazmerne z odmerkom.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Populacijske farmakokinetične/farmakodinamične analize pri zdravih osebah in bolnikih z amiloidozo hATTR (n = 202) so pokazale od odmerka odvisno razmerje med predvidenimi koncentracijami vutrisirana v jetrih in znižanjem ravni TTR v serumu. Z modelom predvidene mediane znižanja najvišje, najnižje in povprečne vrednosti TTR so bile 88 %, 86 % oziroma 87 %, kar potrjuje minimalno variabilnost od najvišje do najnižje vrednosti v 3-mesečnem intervalu odmerjanja. Kovariatna analiza je pokazala podobno znižanje ravni TTR pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ali blago jetrno okvaro, pa tudi glede na spol, raso, predhodno uporabo stabilizatorjev TTR, genotip (V30M ali ne-V30M), starost in telesno maso.

Posebne populacije

Spol in rasa

V kliničnih študijah niso ugotovili pomembnih razlik v farmakokinetičnih parametrih ali znižanju ravni TTR v stanju dinamičnega ravnovesja glede na spol ali raso.

Starejši bolniki

V študiji HELIOS-A je bilo 46 (38 %) bolnikov, zdravljenih z vutrisiranom, starih ≥ 65 let; 7 (5,7 %) od teh bolnikov je bilo starih ≥ 75 let. Pomembnih razlik v farmakokinetičnih parametrih v stanju dinamičnega ravnovesja ali v znižanju ravni TTR pri bolnikih, starih < 65 let in ≥ 65 let, niso ugotovili.

Okvara jeter

Populacijske farmakokinetične in farmakodinamične analize niso pokazale vpliva blage jetrne okvare (vrednost celokupnega bilirubina ≤ 1 -kratnik ZMN in vrednost AST > 1 -kratnik ZMN ali vrednost celokupnega bilirubina $> 1,0$ - do $1,5$ -kratnik ZMN in katera koli vrednost AST) na izpostavljenost vutrisiranu ali znižanju ravni TTR v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter. Vutrisirana niso preučili pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter.

Okvara ledvic

Populacijske farmakokinetične in farmakodinamične analize niso pokazale vpliva blage ali zmerne okvare ledvic ($eGFR \geq 30$ do < 90 ml/min/1,73 m²) na izpostavljenost vutrisiranu ali znižanju ravni TTR v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Vutrisirana niso preučili pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali končno odpovedjo ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksikologija

Ponavljajoče enkrat mesečno subkutano dajanje vutrisirana v odmerku ≥ 30 mg/kg pri opicah je povzročilo pričakovano trajno znižanje ravni TTR (do 99 %) in vitamina A (do 89 %) v obtoku brez kakršnih koli očitnih toksikoloških ugotovitev.

Po ponavljajočem, do 6-mesečnem odmerjanju enkrat na mesec pri podganah in 9-mesečnem odmerjanju pri opicah so blage in dosledne neškodljive histološke spremembe v jetrih (hepatociti, Kupfferjeve celice), ledvicah (ledvični tubuli), bezgavkah in na mestih injiciranja (makrofagi) predstavljale glavno porazdelitev in kopičenje vutrisirana. Vendar pa pri do več kot 1000- in 3000-krat večji vrednosti AUC v plazmi, normalizirani na četrtletno odmerjanje in v primerjavi s pričakovano izpostavljenostjo pri največjem priporočenem odmerku za ljudi [MRHD - maximum recommended human dose], toksičnosti niso ugotovili.

Genotoksičnost/kancerogenost

Vutrisiran *in vitro* in *in vivo* ne kaže genotoksičnega potenciala. Vutrisiran pri podganah in mišjih samcih ni bil kancerogen. Pri mišjih samicah, ki so enkrat na mesec prejele odmerek 3 mg/kg, 9 mg/kg ali 18 mg/kg vutrisirana, so ugotovili statistično značilno nagnjenost h kombiniranim hepatocelularnim adenomom in karcinomom, odvisno od odmerka, katere pomen za človeka ni znan. Kancerogeni potencial vutrisirana velja za majhen, če se upoštevajo vsi podatki o toksičnosti.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Vutrisiran pri podganah in kuncih ni farmakološko aktiven, kar omejuje napovedno vrednost teh preiskav. Kljub temu enkratni odmerek ortologa vutrisirana, specifičnega za podgane, v kombinirani študiji na podganah ni vplival na plodnost in zgodnji razvoj zarodka.

Tedensko subkutano dajanje vutrisirana ni vplivalo na plodnost in zgodnji razvoj zarodka pri več kot 300-kratnem normaliziranem MRHD. V embrio-fetalni študiji z dnevnim subkutanim dajanjem

vutrisirana brejim podganam so neželene učinke na telesno maso matere, uživanje hrane, povečanje pojavnosti prezgodnjega poroda in izgub po implantaciji opazili pri maternalnem NOAEL 10 mg/kg/dan, kar je bilo več kot 300-krat več od normaliziranega MRHD 0,005 mg/kg/dan. Na podlagi neželenega zmanjšanja telesne mase ploda in povečanja skeletnih variacij pri ≥ 10 mg/kg/dan, kar je 97-krat več od normaliziranega MRHD, je bil NOAEL vutrisirana za plod 3 mg/kg/dan.

V študiji embrio-fetalnega razvoja pri brejih kunčjih samicah pri ≤ 30 mg/kg/dan vutrisirana, kar je več kot 1900-kratnik normaliziranega MRHD, niso opazili nobenih neželenih učinkov na razvoj zarodka/ploda.

V študiji prenatalno-postnatalnega razvoja subkutano dajanje vutrisirana vsak 6. dan ni vplivalo na rast in razvoj potomcev z NOAEL 20 mg/kg, kar je bilo več kot 90-kratnik normaliziranega MRHD.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
dinatrijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev klorid
voda za injekcije
natrijev hidroksid (za uravnavanje vrednosti pH)
fosforjeva kislina (za uravnavanje vrednosti pH)

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjena injekcijska brizga (steklo tipa I) z iglo velikosti 29 G iz nerjavnega jekla z varovalom igle.

Zdravilo Amvuttra je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo eno napolnjeno injekcijsko brizgo za enkratno uporabo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1681/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. september 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Amvuttra 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
vutrisiran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje natrijev vutrisiranat v količini, ki ustreza 25 mg vutrisirana, v 0,5 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, dinatrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, natrijev hidroksid, fosforjeva kislina, voda za injekcije

Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

25 mg/0,5 ml

1 napolnjena injekcijska brizga

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1681/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Amvuttra

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

POKROV PLADNJA Z NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO

1. IME ZDRAVILA

Amvuttra 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
vutrisiran

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Alnylam Netherlands B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

subkutana uporaba
25 mg/0,5 ml
Samo za enkratno uporabo.



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Amvuttra 25 mg injekcija
vutrisiran
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

25 mg/0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Amvuttra 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi vutrisiran

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Amvuttra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Amvuttra
3. Kako uporabljati zdravilo Amvuttra
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Amvuttra
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Amvuttra in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina v zdravilu Amvuttra je vutrisiran.

Za kaj uporabljamo zdravilo Amvuttra

Zdravilo Amvuttra se uporablja za zdravljenje bolezni, imenovane dedna transtiretinska amiloidoza (ATTR) ali amiloidoza hATTR. To je bolezen, ki se prenaša v družini. Dedno transtiretinsko amiloidozo povzroča težava z beljakovino v telesu, ki se imenuje »transtiretin« (TTR). Ta beljakovina nastaja pretežno v jetrih in po telesu prenaša vitamin A in druge snovi.

Pri ljudeh s to boleznijo se majhna vlakna beljakovine TTR združujejo v skupke, ki se imenujejo »amiloid«. Amiloid se lahko nalaga okoli živcev, srca in drugih mest v telesu ali znotraj njih ter preprečuje njihovo normalno delovanje. To povzroča simptome bolezni.

Kako učinkuje zdravilo Amvuttra

Zdravilo Amvuttra učinkuje tako, da zmanjšuje količino beljakovine TTR, ki nastaja v jetrih, kar pomeni, da je v krvi manj beljakovine TTR, ki lahko oblikuje amiloid. To pomaga zmanjšati učinke bolezni.

Zdravilo Amvuttra se uporablja samo pri odraslih.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Amvuttra

Ne uporabljajte zdravila Amvuttra

- če ste kadar koli imeli resno alergijsko reakcijo na vutrisiran ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden uporabite to zdravilo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Znižane ravni vitamina A v krvi in dodatek vitamina

Zdravilo Amvuttra zmanjšuje količino vitamina A v vaši krvi.

Zdravnik vas bo prosil, da vsak dan jemljete dodatke vitamina A. Upoštevajte odmerek vitamina A, ki vam ga je priporočil zdravnik.

Znaki pomanjkanja vitamina A lahko vključujejo: težave z vidom, zlasti ponoči, suhe oči, zamegljen ali nejasen vid.

- Če med uporabo zdravila Amvuttra opazite spremembo vida ali kakršne koli druge težave z očmi, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik vas bo morda poslal na pregled k specialistu za oči.

Tako previsoke kot prenizke ravni vitamina A lahko škodujejo razvoju vašega nerojenega otroka. Zato morajo ženske v rodni dobi izključiti morebitno nosečnost, preden se začnejo zdraviti z zdravilom Amvuttra, in uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje »Nosečnost, dojenje in kontracepcija« spodaj).

- Ravni vitamina A lahko ostanejo znižane še več kot 12 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Amvuttra.
- Če nameravate zanositi, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik vam bo naročil, da prenehate jemati zdravilo Amvuttra in dodatke vitamina A. Zdravnik se bo tudi prepričal, da so se ravni vitamina A vrnile na normalno raven, preden poskusite zanositi.
- Obvestite zdravnika, če ste nenačrtovano zanosili. Zdravnik vam bo naročil, da prenehate jemati zdravilo Amvuttra. V prvem trimesečju vam zdravnik lahko naroči, da prenehate jemati dodatek vitamina A. Zadnjih 6 mesecev nosečnosti vam zdravnik lahko naroči, da spet začnete z jemanjem dodatka vitamina A, če se ravni vitamina A v krvi še niso vrnile na normalno vrednost, saj obstaja povečano tveganje za pomanjkanje vitamina A v zadnjih 3 mesecih nosečnosti.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Amvuttra se ne priporoča pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Amvuttra

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in kontracepcija

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete zdravljenje s tem zdravilom.

Nosečnost

Če ste noseči, zdravila Amvuttra ne smete jemati.

Ženske v rodni dobi

Zdravilo Amvuttra bo v vaši krvi znižalo raven vitamina A, ki je pomemben za normalen razvoj vašega nerojenega otroka (glejte zgornje poglavje »Opozorila in previdnostni ukrepi«).

- Če ste ženska, ki lahko zanosi, morate med zdravljenjem z zdravilom Amvuttra uporabljati učinkovito kontracepcijo.
- Z zdravnikom ali medicinsko sestro se pogovorite o primernih načinih kontracepcije.
- Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Amvuttra je treba izključiti nosečnost.
- Zdravnika obvestite, če načrtujete nosečnost ali ste nepričakovano zanosili. Zdravnik vam bo naročil, da prenehate jemati zdravilo Amvuttra.

Dojenje

Ni znano, ali vutrisiran prehaja v materino mleko. Zdravnik bo pretehtal morebitne koristi zdravljenja za vas v primerjavi s tveganji dojenja za vašega otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Amvuttra vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zdravnik vam bo povedal, ali vam vaše stanje dovoljuje varno upravljanje vozil in strojev.

Zdravilo Amvuttra vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Amvuttra

Zdravilo Amvuttra si lahko daje bolnik sam ali pa ga daje skrbnik ali zdravstveni delavec.

Zdravnik ali zdravstveni delavec bo pokazal vam in/ali vašemu skrbniku, kako pripraviti in injicirati odmerek zdravila Amvuttra, preden boste to storili sami.

Za navodila o uporabi zdravila Amvuttra preberite »Navodila za uporabo« na koncu tega navodila za uporabo.

Koliko zdravila Amvuttra je treba uporabiti

Priporočeni odmerek je 25 mg enkrat na 3 mesece.

Kam se daje injekcija

Zdravilo Amvuttra se daje s podkožno injekcijo (»subkutano injekcijo«) v predel trebuha, nadlaket (če injekcijo daje druga oseba) ali stegno.

Kako dolgo uporabljati zdravilo Amvuttra

Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo boste morali uporabljati zdravilo Amvuttra. Ne prenehajte se zdraviti z zdravilom Amvuttra, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Amvuttra, kot bi smeli

V malo verjetnem primeru, da uporabite preveč zdravila (prevelik odmerek), se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, tudi če nimate simptomov. Zdravnik bo preveril, ali imate neželene učinke.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Amvuttra

Če ste izpustili odmerek, (si) dajte zdravilo Amvuttra takoj, ko je mogoče. Nato nadaljujte z dajanjem zdravila vsake 3 mesece, od zadnjega danega odmerka naprej.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri povejte, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- bolečina v sklepih
- bolečina v rokah in nogah

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zasoplost
- rdečina, bolečina, srbenje, modrice ali občutek toplote na mestu injiciranja
- krvni testi kažejo zvišane ravni jetrnega encima, ki se imenuje alkalna fosfataza

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Amvuttra

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki, pokrovu pladnja in škatli poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Ne zamrzujte.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Amvuttra

- Učinkovina je vutrisiran.
Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje natrijev vutrisiranat v količini, ki ustreza 25 mg vutrisirana, v 0,5 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, dinatrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid in voda za injekcije. Natrijev hidroksid in fosforjeva kislina se lahko uporabita za uravnavanje vrednosti pH (glejte »Zdravilo Amvuttra vsebuje natrij« v poglavju 2).

Izgled zdravila Amvuttra in vsebina pakiranja

Zdravilo je bistra, brezbarvna do rumena raztopina za injiciranje (injekcija). Eno pakiranje vsebuje eno napolnjeno injekcijsko brizgo za enkratno uporabo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Lietuva

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Latvija

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

Slovenija

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

NAVODILA ZA UPORABO
Amvuttra 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
vutrisiran
Enoodmerna napolnjena injekcijska brizga z varovalom igle

Pred uporabo te napolnjene injekcijske brizge preberite ta navodila za uporabo.

Kaj je treba vedeti o napolnjeni injekcijski brizgi

Napolnjena injekcijska brizga (v nadaljevanju »injekcijska brizga«) je namenjena za enkratno uporabo, po uporabi pa jo je treba zavreči.

Pot in način uporabe

Ena škatla vsebuje eno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Amvuttra za enkratno uporabo. Ena injekcijska brizga z zdravilom Amvuttra vsebuje 25 mg vutrisirana za injiciranje pod kožo (subkutano injiciranje) enkrat na vsake 3 mesece.

Zdravnik ali zdravstveni delavec bo pokazal vam in/ali vašemu skrbniku, kako pripraviti in injicirati odmerek zdravila Amvuttra, preden boste to storili sami. Če potrebujete nadaljnje smernice in podporo, se posvetujte z zdravstvenim delavcem ali zdravnikom.

Shranite ta navodila, dokler ne uporabite injekcijske brizge.

Shranjevanje zdravila Amvuttra

Shranjujte pri temperaturi **do** 30 °C.

Ne zamrzujte.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Pomembna opozorila

Ne uporabite, če je škatla poškodovana ali kaže znake odpiranja.

Ne uporabite injekcijske brizge, če je padla na trdo površino.

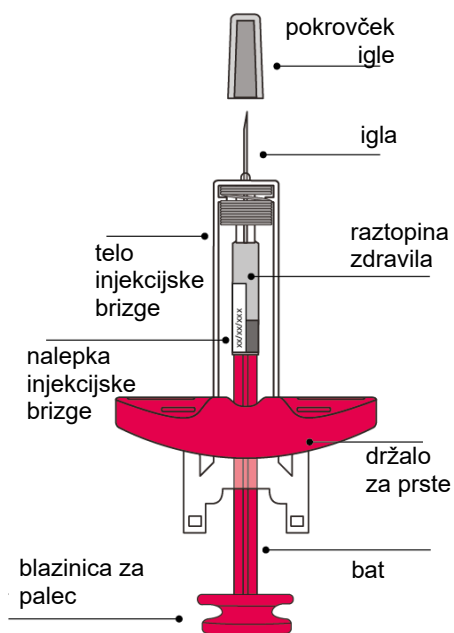
Ne dotikajte se bata, dokler niste pripravljeni na injiciranje.

Ne odstranite pokrovčka igle do tik pred injiciranjem.

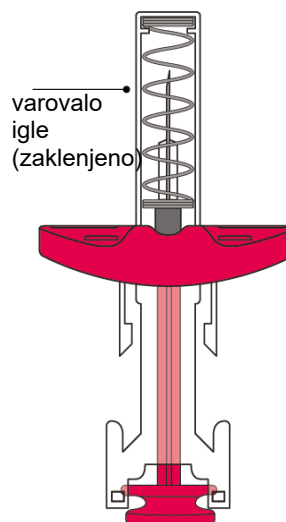
Nikoli **ne** nameščajte pokrovčka igle nazaj na iglo.

Izgled injekcijske brizge pred uporabo in po uporabi:

Pred uporabo



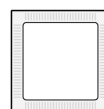
Po uporabi



1. korak: Pripravite potrebne pripomočke

Zberite naslednje pripomočke (niso priloženi) in jih položite na čisto, ravno površino:

- alkoholni zloženec;
- zloženec iz gaze ali kosem vate;
- samolepilni obliž;
- vsebnik za ostre predmete.



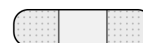
alkoholni
zloženec



zloženec iz gaze ali
kosem vate



vsebnik za
ostre predmete



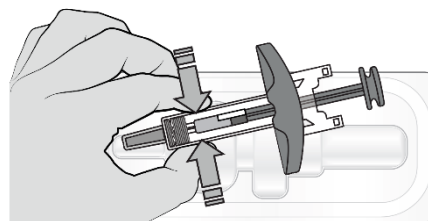
samolepilni
obliž

2. korak: Pripravite injekcijsko brizgo

Če je injekcijska igla shranjena na hladnem, pred uporabo počakajte vsaj 30 minut, da se ogreje na sobno temperaturo.

Ne ogrevajte injekcijske brizge na noben drug način, na primer v mikrovalovni pečici, vroči vodi ali blizu drugih virov toplote.

Odstranite injekcijsko brizgo iz ovojnine tako, da primete telo injekcijske brizge.



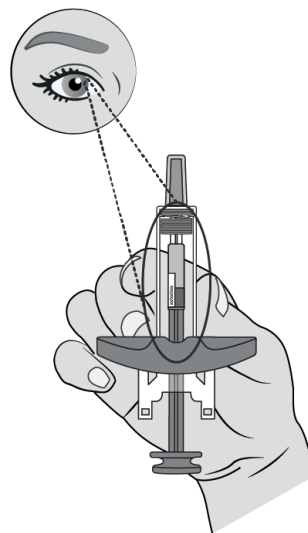
Ne dotikajte se bata, dokler niste pripravljeni na injiciranje.
Ne uporabite injekcijske brizge, če je padla na trdo površino.
Ne odstranite pokrovčka igle do tik pred injiciranjem.

3. korak: Preglejte injekcijsko brizgo

Prepričajte se, da:

- ✓ injekcijska brizga ni poškodovana, na primer, da ni počena ali ne pušča;
- ✓ je pokrovček igle nedotaknjen in pritrjen na injekcijsko brizgo;
- ✓ je raztopina zdravila v injekcijski brizgi bistra in brezbarvna do rumena;
- ✓ na nalepki injekcijske brizge piše »Amvuttra 25 mg«;
- ✓ datum izteka roka uporabnosti na nalepki injekcijske brizge ni pretekel.

Normalno je, da so v injekcijski brizgi vidni zračni mehurčki.



Ne uporabite injekcijske brizge, če med pregledom injekcijske brizge in raztopine zdravila opazite kakršno koli težavo.

Ne uporabite, če je datum izteka roka uporabnosti pretekel.

Ne uporabite, če v raztopini zdravila opazite delce ali če je motna ali spremenjene barve.

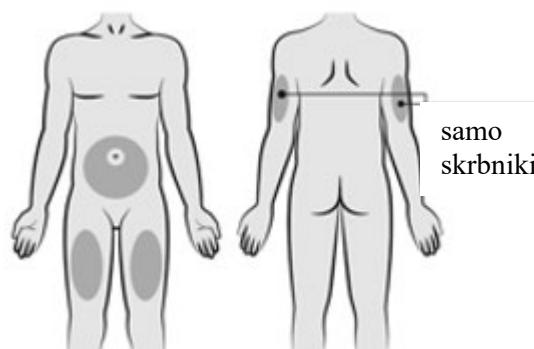
Posvetujte se z zdravstvenim delavcem, če opazite kakršno koli težavo.

4. korak: Izberite mesto za injiciranje

Za mesto injiciranja izberite enega od naslednjih delov telesa:

- trebuh, razen območja 5 cm okoli popka;
- sprednji del stegen;
- če vam injekcijo daje druga oseba, se lahko injicira tudi v zadnji del nadlakti.

Ne injicirajte v predele kože, ki so občutljivi, rdeči, otekli, podpluti ali trdi, ali v območje manj kot 5 cm od popka.



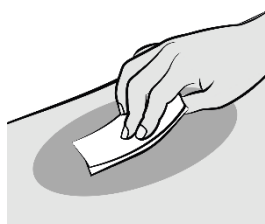
5. korak: Priprava na injiciranje

Umijte si roke z milom in vodo ter jih temeljito posušite s čisto brisačo.



Očistite izbrano mesto za injiciranje z alkoholnim zložencem.

Pred injiciranjem pustite, da se koža posuši na zraku. Ne pihajte na mesto za injiciranje in ne dotikajte se ga po čiščenju.



6. korak: Odstranite pokrovček igle

Primito telo injekcijske brizge z eno roko.

Z drugo roko potegnite pokrovček igle naravnost stran in ga takoj zavržite.

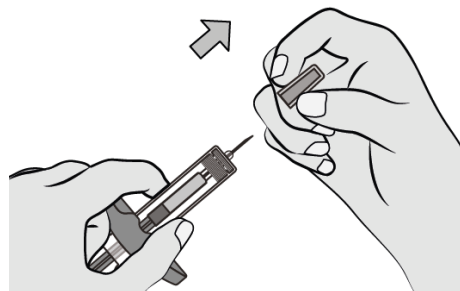
Normalno je, če se na konici igle pojavi kapljica tekočine.

Ne dotikajte se igle in preprečite, da bi se igla dotaknila katere koli površine.

Ne nameščajte pokrovčka nazaj na injekcijsko brizgo.

Ne vlecite bata brizge.

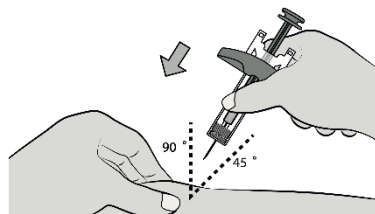
Ne uporabite injekcijske brizge, če je padla na trdo površino.



7. korak: Vstavite iglo v kožo

S prosto roko nežno stisnite očiščeno kožo okoli mesta injiciranja, da ustvarite izboklino za injiciranje.

V celoti vstavite iglo v stisnjeno kožo pod kotom 45-90°.

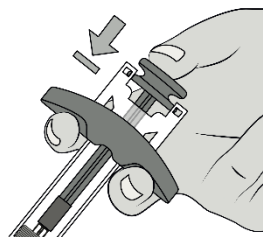
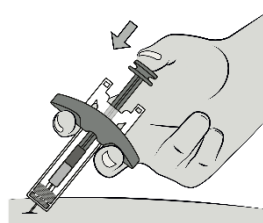


8. korak: Injicirajte zdravilo

S prsti držite držalo, namestite palec na blazinico na bat injekcijske brizge ter potisnite bat navzdol.

Potisnite bat injekcijske brizge povsem navzdol, kolikor gre, da injicirate vso raztopino zdravila.

Bat je treba potisniti **čisto do konca**, da injicirate celoten odmerek.



9. korak: Sprostite bat injekcijske brizge

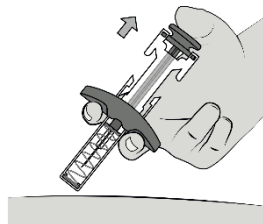
Sprostite bat injekcijske brizge, da pokrije iglo.

Odstranite injekcijsko brizgo iz kože.

Ne ovirajte gibanja bata.

Ne vlecite varovala igle navzdol.

Varovalo igle samodejno pokrije iglo.



10. korak: Preglejte mesto injiciranja

Na mestu injiciranja se lahko pojavi majhna količina krvi ali tekočine.

V takem primeru pritisnite na mesto injiciranja s sterilno gazo ali kosmom vate, dokler krvavitev ne preneha.

Ne drgnite mesta injiciranja.

11. korak: Zavrzite injekcijsko brizgo

Takoj odvrzite uporabljeno injekcijsko brizgo v vsebnik za ostre odpadke.

Za odstranjevanje injekcijskih brizg uporabljajte **izključno vsebnik za ostre odpadke**.

