

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELST NAMN

Amvuttra 25 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta innehåller vutrisirannatrium motsvarande 25 mg vutrisiran i 0,5 ml lösning.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELST FORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Klar, färglös till gul lösning (pH cirka 7; osmolalitet 210 till 390 mOsm/kg).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Amvuttra är avsett för behandling av ärftlig transtyretinamyloidos (hATTR amyloidos, Skelleftekjukan) hos vuxna patienter med polyneuropati i stadium 1 eller stadium 2.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska påbörjas under överinseende av läkare som har kunskap om hantering av amyloidos. Behandling ska påbörjas så tidigt som möjligt i sjukdomsförloppet för att förhindra ackumulering av funktionsnedsättningar.

Dosering

Den rekommenderade dosen av Amvuttra är 25 mg administrerad via subkutan injektion en gång var tredje månad.

Tillskott med ungefär, men inte högre än, 2 500 IE till 3 000 IE vitamin A per dag rekommenderas för patienter som behandlas med Amvuttra (se avsnitt 4.4).

Beslut att fortsätta behandling av patienter vars sjukdom utvecklas till polyneuropati i stadium 3 ska tas enligt läkarens omdöme baserat på en övergripande risk-nyttabedömning.

Missad dos

Om en dos har missats ska Amvuttra administreras så snart som möjligt. Doseringen ska återupptas var tredje månad från den senast administrerade dosen.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs för patienter ≥ 65 års ålder (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin $\leq 1 \times$ övre normalgränsen (upper limit of normal, ULN) och aspartataminotransferas (ASAT) $> 1 \times$ ULN eller totalt bilirubin $> 1,0$ till $1,5 \times$ ULN oavsett ASAT-värden). Vutrisiran har inte studerats hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion och bör endast användas hos sådana patienter om den förväntade kliniska nyttan uppväger den potentiella risken (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig vid lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtrationshastighet [estimated glomerular filtration rate, eGFR] ≥ 30 till < 90 ml/min/1,73 m²). Vutrisiran har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller terminal njursjukdom och bör endast användas hos sådana patienter om den förväntade kliniska nyttan uppväger den potentiella risken (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Amvuttra för barn eller ungdomar < 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Amvuttra är endast avsett för subkutan användning.

Amvuttra kan administreras av hälso- och sjukvårdspersonal, patienten eller en vårdgivare.

Patienter och vårdgivare kan injicera Amvuttra efter att ha fått vägledning om korrekt teknik för subkutan injektion av hälso- och sjukvårdspersonal.

Detta läkemedel är klart att användas och endast avsett för engångsbruk.

Inspektera lösningen visuellt för partiklar och missfärgning. Använd inte lösningen om den är missfärgad eller innehåller partiklar.

Vid förvaring i kylskåp ska kartongen med den förfyllda sprutan få stå i rumstemperatur i cirka 30 minuter så att lösningen blir varm före administrering.

- Den subkutana injektionen ska administreras på ett av följande ställen: buken, lår eller överarmar. Om injektionen ges i överarmen ska injektionen administreras av hälso- och sjukvårdspersonal eller en vårdgivare. Amvuttra ska inte injiceras i ärrvävnad eller områden som är röda, inflammerade eller svullna.
- Om injektionen ges i buken ska området runt naveln undvikas.

4.3 Kontraindikationer

Svår överkänslighet (t.ex. anafylaxi) mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Vitamin A-brist

Genom att minska transtyretin-(TTR)-protein i serum leder Amvuttra-behandling till en minskning av vitamin A-(retinol)-nivåer i serum (se avsnitt 5.1). Vitamin A-nivåer i serum under den nedre normalgränsen ska korrigeras och alla ögonsymtom eller -tecken orsakade av vitamin A-brist bör utvärderas före initiering av behandling med Amvuttra.

Patienter som får Amvuttra bör ta peroralt tillskott på ungefär, men inte högre än 2 500 IE till 3 000 IE vitamin A per dag för att minska den potentiella risken för okulära symtom på grund av vitamin A-brist. Oftalmologisk bedömning rekommenderas om patienter utvecklar ögonsymtom som tyder på

vitamin A-brist, inklusive försämrat mörkerseende eller nattblindhet, ihållande torra ögon, ögoninflammation, inflammation eller sårbildning på hornhinnan, hornhinneförtjockning eller perforation av hornhinnan.

Under graviditetens första 60 dagar kan både för höga och för låga vitamin A-nivåer vara förknippade med en ökad risk för fosterskador. Därför ska graviditet uteslutas före initiering av Amvuttra och fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod (se avsnitt 4.6). Om en kvinna planerar att bli gravid ska Amvuttra och tillskott av vitamin A sättas ut och vitamin A-nivåerna i serum ska övervakas och ha återgått till det normala innan befruktningsförsök inleds. Vitamin A-nivåerna i serum kan vara reducerade under mer än 12 månader efter den sista dosen Amvuttra.

I händelse av en oplanerad graviditet ska Amvuttra sättas ut (se avsnitt 4.6). Ingen rekommendation kan ges om huruvida vitamin A-tillskott ska fortsätta intas eller sättas ut under den första trimestern av en oplanerad graviditet. Om vitamin A-tillskott fortsätter ska den dagliga dosen inte överskrida 3 000 IE dagligen på grund av avsaknad av data som stöder högre doser. Därefter ska tillskott av vitamin A på 2 500 IE till 3 000 IE dagligen återupptas under den andra och tredje trimestern om vitamin A-nivåerna i serum ännu inte återgått till de normala, på grund av den ökade risken för vitamin A-brist under den tredje trimestern.

Det är inte känt om vitamin A-tillskott under graviditet är tillräckligt för att förhindra vitamin A-brist, om den gravida kvinnan fortsätter få Amvuttra. En ökning av vitamin A-tillskott till över 3 000 IE dagligen under graviditet korregerar dock sannolikt inte retinolnivåerna i plasma på grund av Amvuttras verkningsmekanism och kan vara skadligt för modern och fostret.

Natriumhalt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kliniska interaktionsstudier har gjorts. Vutrisiran förväntas inte orsaka interaktioner eller påverkas av hämmare eller inducerare av cytokrom P450-enzymen eller modulera aktiviteten hos transportörer. Vutrisiran förväntas därför inte ha några kliniskt signifikanta interaktioner med andra läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Behandling med Amvuttra minskar nivåerna av vitamin A i serum. Både för höga och för låga vitamin A-nivåer kan vara förknippade med en ökad risk för fosterskador. Därför ska graviditet uteslutas före initiering av behandling och fertila kvinnor ska använda ett effektivt preventivmedel. Om en kvinna planerar att bli gravid ska Amvuttra och tillskott av vitamin A sättas ut och vitamin A-nivåerna i serum övervakas och nivåerna ha återgått till det normala innan befruktningsförsök inleds (se avsnitt 4.4). Vitamin A-nivåerna i serum kan förbli reducerade under mer än 12 månader efter den sista dosen av behandling.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av Amvuttra hos gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). På grund av potentiell teratogen risk orsakad av obalanserade vitamin A-nivåer ska Amvuttra inte användas under graviditet. Som försiktighetsåtgärd ska nivåerna av vitamin A (se avsnitt 4.4) och sköldkörtelstimulerande hormon mätas tidigt under graviditeten (se avsnitt 5.3). Fostret ska övervakas noga i händelse av oplanerad graviditet, särskilt under första trimestern.

Amning

Det är okänt om vutrisiran utsöndras i bröstmjolk. Det finns inte tillräckligt med information om vutrisiran utsöndras i mjölk från djur (se avsnitt 5.3).

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Amvuttra efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data från användningen av Amvuttra på fertilitet hos människa. Ingen påverkan på manlig eller kvinnlig fertilitet sågs i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Amvuttra har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Under den 18 månader långa behandlingsperioden i HELIOS-A var smärta i extremitet (15 %) och artralgi (11 %) de mest frekvent förekommande biverkningarna som rapporterades hos Amvuttra behandlade patienter.

Tabellista över biverkningar

Biverkningarna presenteras enligt föredragen terminologi enligt MedDRA och MedDRA-databasen om klassificering av organsystem enligt frekvens. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna enligt fallande svårighetsgrad. Frekvensen för biverkningarna uttrycks enligt följande kategorier:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats för Amvuttra

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Dyspné ^a	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Mycket vanliga
	Smärta i extremitet	Mycket vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktion vid injektionsstället ^b	Vanliga
Undersökningar	Ökning av alkaliskt fosfatas i blodet	Vanliga
^a Inkluderar dyspné, ansträngningsutlöst dyspné och paroxysmal nattlig dyspné		
^b Rapporterade symtom inkluderade blåmärken, erytem, smärta, pruritus och värme. Reaktionerna vid injektionsstället var milda, övergående och ledde inte till utsättning av behandling		

Beskrivning av utvalda biverkningar

Immunogenicitet

Under den 18 månader långa behandlingsperioden i HELIOS-A utvecklade 4 (3,3 %) patienter behandlade med Amvuttra antikroppar mot läkemedlet. Antikroppstitrar mot läkemedlet var låga och övergående utan bevis på effekt på klinisk effekt, säkerhet eller vutrisirans farmakokinetiska eller farmakodynamiska profiler.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

I händelse av en överdos rekommenderas det att patienten övervakas för eventuella tecken eller symtom på biverkningar och ges lämplig symtomrelaterad behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga medel med verkan på nervsystemet, ATC-kod: N07XX18

Verkningsmekanism

Amvuttra innehåller vutrisiran, en kemiskt stabiliserad dubbelsträngad liten interfererande ribonukleinsyra (small interfering ribonucleic acid, siRNA) som specifikt målsöker variant- och vildtyp-transtyretin-*(TTR)*-budbärare-RNA (mRNA) och är kovalent bunden till en ligand som innehåller tre *N*-acetylgalaktosamin-(GalNAc)-rester för att kunna leverera siRNA till hepatocyter.

Genom en naturlig process som kallas RNA-interferens (RNAi) orsakar vutrisiran katalytisk nedbrytning av *TTR*-mRNA i levern, vilket leder till en minskning av serumnivån av variant- och vildtyp-TTR-protein.

Farmakodynamiska effekter

Genomsnittligt serum-TTR minskade så tidigt som dag 22 med en genomsnittlig minskning av TTR vid nära jämviktskoncentration på 73 % vid vecka 6. Med upprepade doser av 25 mg en gång var tredje månad var genomsnittlig minskning av serum-TTR efter 9 och 18 månader behandling 83 % respektive 88 %. Liknande TTR-minskningar observerades oberoende av genotyp (V30M eller icke-V30M), tidigare användning av TTR-stabiliserare, vikt, kön, ålder eller ras.

Serum-TTR är en bärare av retinolbindande protein 4, vilken är den vanligaste bäraren av vitamin A i blodet. Amvuttra minskade vitamin A-nivåerna med genomsnittliga minskningar av topp- och dalvärden vid jämviktskoncentration på 70 % respektive 63 % (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Klinisk effekt och säkerhet

Amvuttras effekt studerades i en global, randomiserad, öppen klinisk studie (HELIOS-A) med vuxna patienter med hATTR-amyloidos med polyneuropati. Patienterna randomiserades i förhållandet 3:1 till att få 25 mg Amvuttra (N = 122) subkutan en gång var tredje månad eller 0,3 mg/kg patisiran (N = 42) intravenöst en gång var tredje vecka. Prövningens behandlingsperiod genomfördes under 18 månader med två analyser, vid månad 9 och vid månad 18. Nittiosju procent (97 %) av patienterna behandlade med Amvuttra fullföljde minst 18 månader av de tilldelade behandlingarna (vutrisiran eller patisiran). Effektbedömningar baserades på en jämförelse av prövningens vutrisiranarm och en extern placebo-grupp (placeboarm i fas 3-studien APOLLO) som bestod av en liknande patientpopulation med hATTR-amyloidos med polyneuropati. Bedömning av non-inferioritet vad avser minskning av serum-TTR baserades på en jämförelse av vutrisiranarmen och armen med patisiran inom prövningen.

Bland patienterna som fick Amvuttra var medianåldern vid baslinjen 60 år (intervall 34-80 år), 38 % var ≥ 65 år och 65 % av patienterna var män. Tjugotvå (22) olika TTR-varianter var representerade: V30M (44 %), T60A (13 %), E89Q (8 %), A97S (6 %), S50R (4 %), V122I (3 %), L58H (3 %) och

andra (18 %). Tjugo procent (20 %) av patienterna hade V30M-genotypen och tidig symtomdebut (< 50 år). Vid baslinjen hade 69 % av patienterna sjukdom i stadium 1 (oförsämrade gångförmåga, lindrig sensorisk, motorisk och autonom neuropati i nedre extremiteter) och 31 % hade sjukdom i stadium 2 (krävde assistans i samband med gång, måttlig nedsättning i de nedre extremiteterna, övre extremiteterna och bål). Det fanns inga patienter med sjukdom i stadium 3. Sextioen procent (61 %) av patienterna hade tidigare behandlats med TTR-tetramerstabiliserare. Enligt New York Heart Associations (NYHA) klassificering av hjärtsvikt hade 9 % av patienterna klass I och 35 % hade klass II. Trettiofyra procent (33 %) av patienterna uppfyllde fördefinierade kriterier för kardiologisk påverkan (väggtjocklek i vänsterkammaren vid baslinjen på ≥ 13 mm utan anamnes på hypertoni eller aortaklaffsjukdom).

Det primära effektmåttet var förändringen från baslinjen till 18 månader enligt modifierad skala för neuropatisk försämring +7 (modified Neurologic Impairment Score +7, mNIS+7). Detta effektmått är ett sammansatt mått på motorisk, sensorisk och autonom polyneuropati inklusive bedömningar av motorisk styrka, reflexer, kvantitativ sensorisk testning, nervöverledningsstudier och ortostatiskt blodtryck med en poäng som varierar från 0 till 304 poäng där en högre poäng anger förvärrad nedsättning.

Förändringen från baslinjen till månad 18 i totalpoäng för Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QoL-DN) bedömdes som ett sekundärt effektmått. Frågeformuläret Norfolk QoL-DN (patientrapporterat) omfattar områden som relaterar till nervfunktion i små nervfibrer, stora nervfibrer och autonom nervfunktion, symtom på polyneuropati och aktiviteter i dagligt liv med en totalpoäng varierande från -4 till 136, där en högre poäng anger en försämring av livskvalitet.

Andra sekundära effektmått inkluderade gånghastighet (10 m gångtest), näringsstatus (mBMI) och patientrapporterad förmåga att utföra dagliga aktiviteter och socialt deltagande (Rasch-Built Overall Disability Scale [R-ODS]).

Behandling med Amvuttra i HELIOS-A-studien visade statistiskt signifikanta förbättringar i alla effektmått (tabell 2 och figur 1) mätt från baslinje till månad 9 och 18, jämfört med den externa placebogruppen i APOLLO-studien (alla $p < 0,0001$).

Den procentuella minskningen av dalvärdet för TTR räknat som ett genomsnitt över tid till och med månad 18 var -84,7 % för vutrisiran och 80,6 % för patisiran. Till och med månad 18 var den procentuella minskningen av TTR-nivåerna i serum för vutrisirangruppen inte sämre (non-inferior) (enligt fördefinierade kriterier) jämfört med armen med patisiran inom prövningen, med en medianskillnad på 5,3 % (95 % KI 1,2 %, 9,3 %).

Tabell 2: Sammanfattning av kliniska effekter från HELIOS-A-studien

Resultatmått ^a	Baslinje, genomsnitt (SD)		Förändring från baslinjen, genomsnittlig LS (SEM)		Amvuttra – placebo ^b Behandlings-skillnad, genomsnittlig LS (95 % KI)	<i>p</i> -värde
	Amvuttra N = 122	Placebo ^b N = 77	Amvuttra	Placebo ^b		
Månad 9						
mNIS+7 ^c	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	-2,2 (1,4)	14,8 (2,0)	-17,0 (-21,8, -12,2)	<i>p</i> < 0,0001
Norfolk QoL-DN ^c	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-3,3 (1,7)	12,9 (2,2)	-16,2 (-21,7, -10,8)	<i>p</i> < 0,0001
10 m gångtest (m/s) ^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
Månad 18						
mNIS+7 ^c	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	-0,5 (1,6)	28,1 (2,3)	-28,5 (-34,0, -23,1)	<i>p</i> < 0,0001
Norfolk QoL-DN ^c	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-1,2 (1,8)	19,8 (2,6)	-21,0 (-27,1, -14,9)	<i>p</i> < 0,0001
10 m gångtest (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)	<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

Förkortningar: KI=konfidensintervall; LS mean=minstakvadratmedelvärde; mBMI=modifierat kroppsmasseindex;

mNIS=modifierade neuropati-nedsättningspoäng; QoL-DN=Livskvalitet (Quality of Life) - diabetisk neuropati;

SD=standardavvikelse; SEM=standardfel för medelvärde

^a Alla effektmått månad 9 analyserades med användning av kovariansanalys (ANCOVA) med multipel imputationsmetod (MI) och alla effektmått månad 18 analyserades med användning av en blandad modell för upprepade mätningar (MMRM)

^b Extern placebo-grupp från den randomiserade, kontrollerade prövningen APOLLO

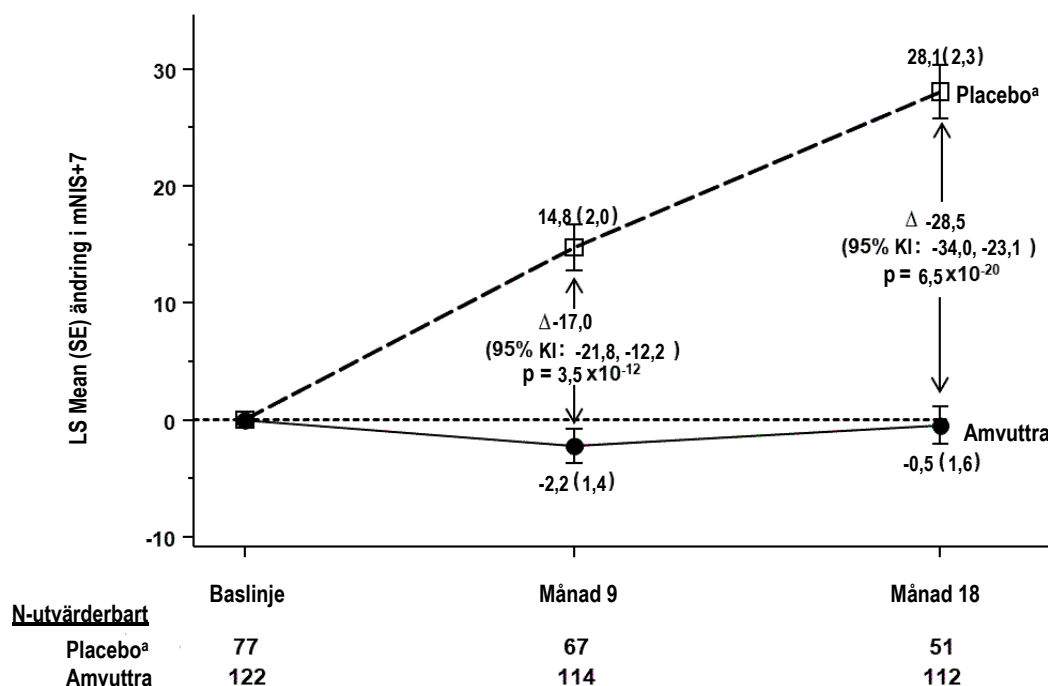
^c En lägre siffra innebär mindre nedsättning/färre symtom

^d En högre siffra innebär mindre funktionshinder/mindre nedsättning

^e mBMI: kroppsmasseindex (BMI; kg/m²) multiplicerat med serumalbumin (g/l); en högre siffra innebär bättre näringsstatus.

^f En högre siffra innebär mindre funktionshinder/mindre nedsättning.

Figur 1: Förändring från baslinjen i mNIS+7 (månad 9 och månad 18)



En minskning i mNIS+7 innebär förbättring

Δ visar behandlingsskillnader mellan grupper, visade som skillnaden avseende LS-medelvärde (95 % KI) för AMVUTTRA – externt placebo

Alla effektmått månad 9 analyserades med användning av kovariansanalys (ANCOVA) med multipel imputationsmetod (MI) och alla effektmått månad 18 analyserades med användning av en blandad modell för upprepade mätningar (MMRM)

^a Extern placebo-grupp från den randomiserade, kontrollerade studien APOLLO

Patienterna som fått Amvuttra upplevde liknande nytta i förhållande till placebo vad gäller mNIS+7 och Norfolk QoL-DN totalpoäng vid månad 9 och månad 18 över alla undergrupper, inklusive ålder, kön, ras, region, NIS-poäng, V30M-genotypstatus, tidigare användning av TTR-stabiliserare, sjukdomsstadium och patienter med eller utan fördefinierade kriterier för hjärtengagemang.

N-terminal prohormon-B-typ natriuretisk peptid (NT-proBNP) är en prognostisk biomarkör för hjärtsvikt. NT-proBNP-baslinjevärdena (geometriskt genomsnitt) var 273 ng/l och 531 ng/l hos Amvuttra-behandlade respektive placebo-behandlade patienter. Vid månad 18 minskade de geometriska NT-proBNP-nivåerna med 6 % hos Amvuttra-patienter medan de ökade med 96 % hos de placebo-behandlade patienterna.

Centralbedömda EKG visade förändringar i vänstra ventrikelväggens tjocklek (genomsnittlig skillnad LS: -0,18 mm [95 % KI -0,74; 0,38]) och longitudinell strain (genomsnittlig skillnad LS: -0,4 % [95 % KI -1,2; 0,4]) med Amvuttra-behandling i förhållande till placebo.

Trots de observerade värdena för NT-proBNP och vänstra ventrikelväggens tjocklek återstår det fortfarande att bekräfta en klinisk nytta vad gäller kardiomyopati.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för vutrisiran för alla grupper av den pediatrika populationen för hATTR-amyloidos (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna för Amvuttra karakteriserades genom mätning av plasma- och urinkoncentrationer av vutrisiran.

Absorption

Efter subkutan administrering absorberas vutrisiran snabbt med en tid till maximal plasmakoncentration ($t_{\max}$) på 3,0 (intervall: 2,0 till 6,5) timmar. Vid rekommenderad doseringsregim på 25 mg en gång var tredje månad subkutant var de genomsnittliga (% variationskoefficient [%CV]) toppjämnviktskoncentrationen ($C_{\max}$) och arean under plasmakoncentrations-tidskurvan från 0 till 24 timmar (AUC_{0-24}) vid jämnviktskoncentration 0,12 µg/ml (64,3 %) respektive 0,80 µg·h/ml (35,0 %). Det förekom ingen ackumulering av vutrisiran i plasma efter upprepad dosering var tredje månad.

Distribution

Vutrisiran är till mer än 80 % bundet till plasmaproteiner över koncentrationsintervallet som observerats hos människor med dosen 25 mg var tredje månad subkutant. Vutrisirans bindning till plasmaproteiner var koncentrationsberoende och minskade med ökande koncentrationer av vutrisiran (från 78 % vid 0,5 µg/ml till 19 % vid 50 µg/ml). Populationsestimatet för den skenbara distributionsvolymen av vutrisiran i det centrala kompartmentet (V_d/F) hos människa var 10,2 l (% relativ standardavvikelse (RSA) = 5,71 %). Vutrisiran distribueras primärt till levern efter subkutan dosering.

Metabolism

Vutrisiran metaboliseras av endo- och exonukleaser till korta nukleotidfragment av varierande storlekar i levern. Det fanns inga viktiga cirkulerande metaboliter hos människa. In vitro-studier tyder på att vutrisiran inte metaboliseras av CYP450-enzym.

Eliminering

Efter en subkutan engångsdos på 25 mg var genomsnittligt skenbart plasmaclearance 21,4 (intervall: 19,8; 30,0) l/h. Medianvärdet för vutrisirans terminala elimineringshalveringstid ($t_{1/2}$) var 5,23 (intervall: 2,24; 6,36) timmar. Efter en subkutan engångsdos på 5 till 300 mg låg den genomsnittliga fraktionen av oförändrad aktiv substans eliminerat via urin mellan 15,4 och 25,4 % och genomsnittligt njurclearance låg mellan 4,45 och 5,74 l/h för vutrisiran.

Linjäritet/icke-linjäritet

Efter enstaka subkutana doser över dosintervallet 5 till 300 mg visades vutrisiran $C_{\max}$ vara dosproportionellt medan ytan under koncentrations-tidskurvan från dosering till oändligheten (AUC_{inf}) och ytan under koncentrations-tidskurvan från dosering till den sista mätbara koncentrationen (AUC_{last}) var lite mer än dosproportionella.

Farmakokinetiskt(a)/farmakodynamiskt(a) förhållande(n)

Populationsfarmakokinetiska/farmakodynamiska analyser hos friska försökspersoner och patienter med hATTR-amyloidos (n = 202) visade ett dosberoende förhållande mellan förutsedda vutrisirankoncentrationer i levern och minskningar av serum-TTR. De enligt modellen predikterade, genomsnittliga steady-state topp-, dal- och genomsnittliga TTR-minskningarna var 88 %, 86 %, respektive 87 %, och bekräftade minimal topp-till-dal-variabilitet över det 3-månaders doseringsintervallet. Kovariatanalys visade liknande TTR-minskning hos patienter med lindrigt-till-måttligt nedsatt njurfunktion eller lindrigt nedsatt leverfunktion såväl som för kön, ras, tidigare användning av TTR-stabilisatorer, genotyp (V30M eller icke-V30M), ålder och vikt.

Särskilda populationer

Kön och ras

Kliniska studier identifierade inte några signifikanta skillnader för farmakokinetiska parametrar vid jämviktskoncentration eller TTR-minskning beroende på kön eller ras.

Äldre patienter

I HELIOS-A-studien var 46 (38 %) patienter som behandlades med vutrisiran i åldern ≥ 65 år och av dessa var 7 (5,7 %) patienter i åldern ≥ 75 år. Det fanns inte några signifikanta skillnader för farmakokinetiska parametrar vid jämviktskoncentration eller TTR-minskning mellan patienter som var < 65 år och ≥ 65 år.

Nedsatt leverfunktion

Populationsanalyser av farmakokinetik och farmakodynamik påvisade ingen påverkan vid lindrigt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin $\leq 1 \times \text{ULN}$ och ASAT $> 1 \times \text{ULN}$ eller totalt bilirubin $> 1,0$ till $1,5 \times \text{ULN}$ oavsett ASAT-värde) vid exponering för vutrisiran eller TTR-minskning jämfört med patienter med normal leverfunktion. Vutrisiran har inte studerats hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Populationsanalyser av farmakokinetik och farmakodynamik påvisade ingen påverkan vid lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion ($\text{eGFR} \geq 30$ till $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) vid exponering för vutrisiran eller TTR-minskning jämfört med patienter med normal njurfunktion. Vutrisiran har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmän toxicologi

Upprepad subkutan administrering en gång månatligen av vutrisiran med $\geq 30 \text{ mg/kg}$ till apa gav de förväntade bestående minskningarna av cirkulerande TTR (upp till 99 %) och vitamin A (upp till 89 %) utan några uppenbara toxikologiska fynd.

Efter upprepad dosering en gång per månad under upp till 6 månader hos råttor och 9 månader hos apor återspeglade de milda och konsekventa icke-negativa histologiska förändringarna i levern (hepatocyter, Kupffer-celler), njurarna (njurtubuli), lymfknutar och injektionsställen (makrofager) den huvudsakliga distributionen och ackumuleringen av vutrisiran. Inga toxiciteter identifierades emellertid vid mer än 1 000 och 3 000 gånger högre plasma-AUC vid normaliserad till kvartalsvis dosering och jämfört med den förväntade exponeringen vid maximal rekommenderad dos till människa.

Gentoxicitet/karcinogenicitet

Vutrisiran visade inte någon gentoxisk potential *in vitro* och *in vivo*. Vutrisiran var inte karcinogen hos råttor och hanmöss. Hos honmöss som fick 3, 9 eller 18 mg/kg vutrisiran en gång i månaden observerades en statistiskt signifikant dosberoende trend för kombinerade hepatocellulära adenom och karcinom med okänd relevans för människa. Den karcinogena potentialen för vutrisiran anses vara låg om alla toxicitetstata beaktas.

Reproduktionstoxikologisk effekt

Vutrisiran är inte farmakologiskt aktivt hos råttor och kaniner vilket begränsar förutsägbarheten av dessa undersökningar. En engångsdos av en råttspecifik ortolog till vutrisiran inverkade inte på fertilitet och tidig embryoutveckling i en kombinerad studie hos råttor.

Subkutana administreringar varje vecka påverkade inte fertilitet och tidig embryonal utveckling vid mer än 300 gånger den normaliserade maximala rekommenderade dosen för människa (MRHD). I en

embryo-fosterstudie med daglig subkutan administrering av vutrisiran till dräktiga råttor observerades negativa effekter på moderdjurets kroppsvikt, matintag, ökad förtida förlossning och postimplantationsförlust med en högsta dos vid vilken inga toxiska effekter har iakttagits (NOAEL) för moderdjuret på 10 mg/kg/dag som var mer än 300 gånger den normaliserade maximala rekommenderade dosen för människa på 0,005 mg/kg/dag. Baserat på en ogynnsam minskning av fosterkroppsvikt och ökade skelettvariationer vid ≥ 10 mg/kg/dag var foster-NOAEL av vutrisiran 3 mg/kg, vilket är 97 gånger den normaliserade maximala rekommenderade dosen för människa.

I en embryo-fosterutvecklingsstudie på dräktiga kaniner observerades inga biverkningar för den embryo-fosterutvecklingen vid ≤ 30 mg/kg/dag vutrisiran, vilket är mer än 1 900 gånger den normaliserade maximala rekommenderade dosen för människa.

I en prenatal-postnatal utvecklingsstudie hade subkutan administrering av vutrisiran var sjätte dag ingen effekt på avkommans tillväxt och utveckling med ett NOAEL på 20 mg/kg, vilket var mer än 90 gånger den normaliserade maximala rekommenderade dosen för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfatdihydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Fosforsyra (för pH-justering).

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld spruta (glas av typ I) med 29-gauge nål av rostfritt stål med nålskydd.

Amvuttra finns i förpackningar med en förfylld spruta för engångsbruk.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1681/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 september 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Amvuttra 25 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta
vutrisiran

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller vutrisirannatrium motsvarande 25 mg vutrisiran i 0,5 ml lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, natriumhydroxid, fosforsyra, vatten för injektionsvätskor

Läs bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

0,5 ml = 25 mg

1 förfylld spruta

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning

Endast för engångsbruk

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Alnylam Netherlands B.V.

Antonio Vivaldistraat 150

1083 HP Amsterdam

Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1681/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Amvuttra

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC

SN

NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

LOCK PÅ TRÅG FÖR FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amvuttra 25 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta
vutrisiran

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN)

Alnylam Netherlands B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

5. ÖVRIGT

Subkutan användning
0,5 ml = 25 mg
Endast för engångsbruk



UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED SPRUTA MÄRKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Amvuttra 25 mg injektionsvätska
vutrisiran
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml = 25 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Amvuttra 25 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta vutrisiran

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Amvuttra är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Amvuttra
3. Hur du använder Amvuttra
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Amvuttra ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Amvuttra är och vad det används för

Den aktiva substansen i Amvuttra är vutrisiran.

Vad Amvuttra används för

Amvuttra används för behandling av en sjukdom som kallas ärftlig transtyretinamyloidosis eller "hATTR amyloidosis". Detta är en ärftlig sjukdom. hATTR-amyloidosis orsakas av problem med ett protein i kroppen som heter "transtyretin" (TTR). Detta protein tillverkas huvudsakligen av levern och transporterar runt vitamin A och andra ämnen i kroppen.

Hos människor med denna sjukdom klumpar små fibrer av TTR-proteiner ihop sig och skapa inlagringar som kallas "amyloid". Amyloid kan ansamlas runt eller i nerver, hjärtat och på andra ställen i kroppen och förhindra att organen fungerar som de ska. Detta orsakar sjukdomssymtomen.

Hur fungerar Amvuttra

Amvuttra fungerar genom att minska mängden av TTR-protein som levern tillverkar vilket innebär att det finns mindre TTR-protein i blodet som kan bilda amyloid. Detta kan hjälpa till att minska effekterna av denna sjukdom.

Amvuttra används bara för vuxna.

2. Vad du behöver veta innan du använder Amvuttra

Använd inte Amvuttra

- om du någonsin haft en allvarlig allergisk reaktion mot vutrisiran eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om du är osäker, tala med läkare eller sjuksköterska innan du använder detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Sänkta vitamin A-nivåer i blodet och vitamintillskott

Amvuttra sänker mängden av vitamin A i ditt blod.

Din läkare kommer att be dig att ta ett tillskott med vitamin A dagligen. Följ den av läkaren rekommenderade dosen A-vitamin.

Tecken på lågt vitamin A kan omfatta: synproblem särskilt på natten, torra ögon, dimmig eller grumlig syn.

- Om du märker en förändring i synen eller något annat problem med ögonen medan du använder Amvuttra ska du tala med din läkare. Din läkare kan hänvisa dig till en ögonspecialist för undersökning.

Både alltför höga och alltför låga nivåer av vitamin A kan skada utvecklingen hos ofödda barn. Därför ska fertila kvinnor utesluta graviditet innan en behandling med Amvuttra påbörjas och de måste använda en effektiv preventivmedel (se avsnittet "Graviditet, amning och preventivmedel" nedan).

- Vitamin A-nivåerna kan vara låga under mer än 12 månader efter den sista dosen Amvuttra.
- Berätta för din läkare om du planerar att bli gravid. Din läkare kommer att säga åt dig att sluta ta Amvuttra och tillskott av vitamin A. Din läkare kommer att kontrollera att dina vitamin A-nivåer har återgått till de normala innan du försöker bli gravid.
- Berätta för din läkare om du har blivit oplanerat gravid. Din läkare kommer att säga åt dig att sluta ta Amvuttra. Under de första tre månaderna av graviditeten kan din läkare säga åt dig att sluta ta tillskott av vitamin A. Under de sista sex månaderna av graviditeten kan din läkare uppmana dig att återuppta vitamin A-tillskottet om dina vitamin A nivåer ännu inte återgått till de normala, på grund av en ökad risk för vitamin A-brist under de sista tre månaderna av graviditeten.

Barn och ungdomar

Amvuttra rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Amvuttra

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet, amning och preventivmedel

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonalen innan du börjar använda detta läkemedel.

Graviditet

Du ska inte använda Amvuttra om du är gravid.

Kvinnor i fertil ålder

Amvuttra kommer att sänka nivån av vitamin A i blodet och Vitamin A är viktigt för normal utveckling av ditt ofödda barn (se ”Varningar och försiktighet” ovan).

- Du ska använda en effektiv preventivmedel under behandlingen med Amvuttra – om du är en kvinna som kan bli gravid.
- Prata med din läkare eller sjuksköterska om lämpliga preventivmedel.
- Graviditet ska uteslutas innan behandling med Amvuttra påbörjas.
- Berätta för din läkare om du planerar att bli gravid eller om du blir oplanerat gravid. Din läkare kommer att säga åt dig att sluta ta Amvuttra.

Amning

Det är okänt om detta vutrisiran förs över i bröstmjölk. Din läkare kommer att överväga de potentiella fördelarna av behandling för dig – jämfört med riskerna för det ammade barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

Amvuttra anses ha ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Din läkare kommer att tala om för dig om ditt tillstånd tillåter att du kan framföra fordon och använda maskiner på ett säkert sätt.

Amvuttra innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Amvuttra

Du kan själv ta Amvuttra eller så kan det ges av en vårdgivare eller hälso- och sjukvårdspersonal.

Läkaren eller hälso- och sjukvårdspersonalen kommer att visa dig och/eller din vårdgivare hur en dos Amvuttra ska beredas och injiceras innan du gör det på egen hand.

Anvisningar om hur Amvuttra ska användas finns i ”Bruksanvisning” i slutet av denna bipacksedel.

Hur mycket Amvuttra du skaska använda

Den rekommenderade dosen är 25 mg en gång var tredje månad.

Var injektionen administreras

Amvuttra administreras genom en injektion under huden (subkutan injektion) i magområdet (buken), överarmen (om någon annan ger injektionen) eller låret.

Hur länge ska Amvuttra användas

Din läkare kommer att tala om hur länge du behöver använda Amvuttra. Sluta inte med behandling med Amvuttra om inte din läkare säger till dig att göra det.

Om du använt för stor mängd av Amvuttra

I det osannolika fall att du skulle använda för mycket (en överdos), kontakta läkare eller apotekspersonal, även om du inte har några symtom. Din läkare eller sjuksköterska kommer att övervaka dig med avseende på biverkningar.

Om du har glömt att använda Amvuttra

Om en dos missas ska Amvuttra ges så snart som möjlig. Återuppta därefter dosering var tredje månad från den senast givna dosen.

Om du har ytterligare frågor om användningen av detta läkemedel, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala om för läkaren eller sjuksköterskan om du märker någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- Ledsmärta
- Smärta i armar och ben

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- Andnöd
- Rodnad, smärta, klåda, blåmärken eller värme där injektionen administrerades
- Blodprover som visar ökning av ett leverenzym som kallas alkaliskt fosfat

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Amvuttra ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten, trågets lock och kartongen efter ”Utg.dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Får ej frysas.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är vutrisiran.
En förfylld spruta innehåller 25 mg vutrisirannatrium motsvarande 25 mg vutrisiran i 0,5 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid och vatten för injektionsvätskor. Natriumhydroxid och fosforsyra kan användas för att justera pH (se ”Amvuttra innehåller natrium” i avsnitt 2).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Detta läkemedel är en klar, färglös till gul lösning för injektion (injektionsvätska). Varje förpackning innehåller en förfylld spruta för engångsbruk.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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@medisonpharmamedisonpharm
a.com

Česká republika

Medison Pharma s.r.o.
Tel: +420 221 343 336336
medinfo.czechia@medisonpharmamedisonpharm
a.com

Magyarország

Medison Pharma Hungary Kft
Tel.: +36 1 293 0955
medinfo.hungary@medisonpharmamedisonpharm
a.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@medisonpharmamedisonpharm
a.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

France

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

Hrvatska

Genesis Pharma Adriatic d.o.o
Tel: +385 1 55305530 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@medisonpharmamedisonpharma.com

Polska

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

Portugal

Alnylam Portugal
Tel: 707201512 (+351 21 269 85398539)
medinfo@alnylam.com

România

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

Slovenija

Genesis BiopharmaBiopharma SL d.o.o
Tel: +386386 1 292 70 90
medinfo@genesispharmagroup.com

Slovenská republika

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BRUKSANVISNING
Amvuttra 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
utrisiran
Förfylld endosspruta med nålskydd

Läs bruksanvisningen innan du använder denna förfyllda spruta

Beskrivning av den förfyllda sprutan

Den förfyllda sprutan (nedan kallad ”sprutan”) är endast avsedd för engångsbruk.

Administreringsväg och administreringssätt

Varje kartong innehåller en Amvuttra engångsspruta. Varje Amvuttra-spruta innehåller 25 mg vutrisiran som ska injiceras under huden (subkutan injektion) en gång var 3:e månad.

Läkare eller hälso- och sjukvårdspersonal kommer att visa dig och/eller din vårdgivare hur man bereder och injicerar en dos Amvuttra innan du gör det själv. Vid behov, kontakta hälso- och sjukvårdspersonal eller läkare för ytterligare vägledning och stöd.

Spara denna bruksanvisning tills sprutan har använts.

Hur Amvuttra ska förvaras

Förvaras vid **högst** 30 °C.

Får **ej** frysas.

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Viktiga varningar

Använd **inte** om kartongen är skadad eller visar tecken på att ha manipulerats.

Använd **inte** sprutan om den har tappats på en hård yta.

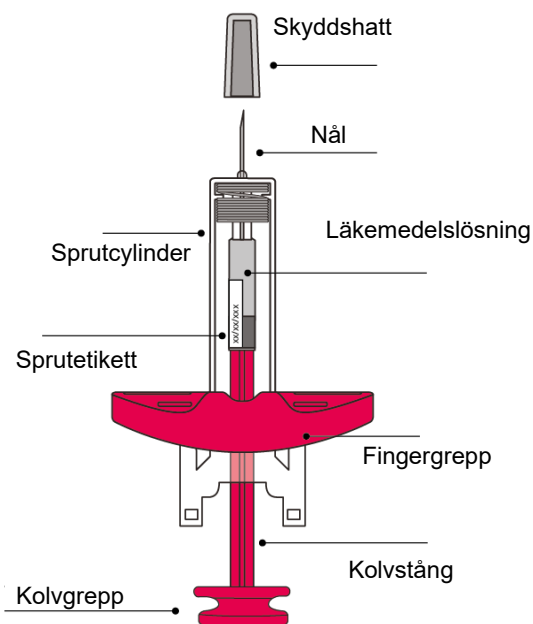
Vidrör **inte** kolvstången innan du är klar att injicera.

Ta **inte** av skyddshatten förrän precis före injektionen.

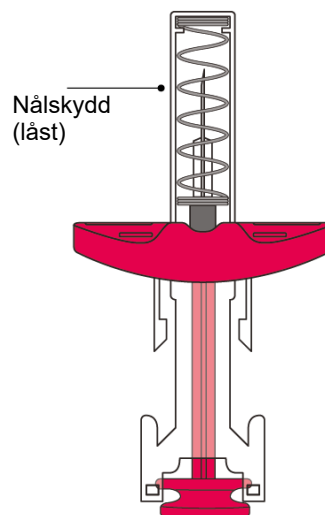
Sätt **inte** vid något tillfälle tillbaka skyddshatten.

Hur sprutan ser ut före och efter användning:

Före användning



Efter användning



Steg 1: Samla ihop material

Samla ihop och placera följande material (medföljer ej) på en ren plan yta:

- Spritservett
- Gasväv eller bomullstuss
- Plåster
- Behållare för vassa föremål

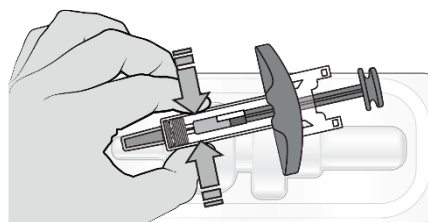


Steg 2: Förbered sprutan

Om sprutan förvarats kallt, låt den ligga i minst 30 minuter för att anta rumstemperatur före användning.

Värm **inte** upp sprutan på något annat sätt, t.ex. i mikrovågsugn, hett vatten eller nära andra värmekällor.

Ta ut sprutan ur förpackningen genom att fatta tag i sprutcylindern.



Vidrör **inte** kolvstängens förrän du är redo att injicera.

Använd **inte** sprutan om den har tappats på en hård yta.
Ta **inte** av skyddshatten förrän precis före injektionen.

Steg 3: Inspektera sprutan

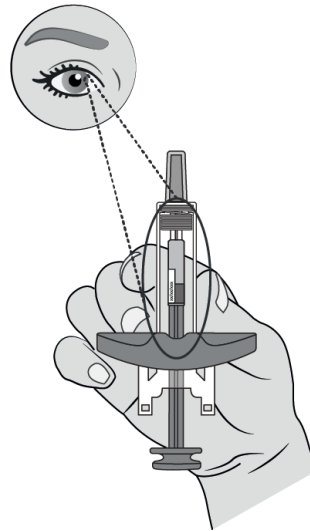
Kontrollera:

- ✓ att sprutan inte är skadad, t.ex. har sprickor eller läcker.
- ✓ att skyddshatten är intakt och fäst på sprutan.
- ✓ att läkemedelslösningen i sprutan är klar och färglös till gul.
- ✓ att det står "Amvuttra 25 mg" på sprutans etikett.
- ✓ utgångsdatum på sprutans etikett.

Det är normalt att se luftbubblor i sprutan.

Använd **inte** sprutan om något problem upptäcks då sprutan kontrolleras.
Använd **inte** efter utgångsdatumet.
Använd **inte** om läkemedelslösningen innehåller partiklar eller om den är grumlig eller missfärgad.

Kontakta hälso- eller sjukvårdspersonal om du stöter på problem.

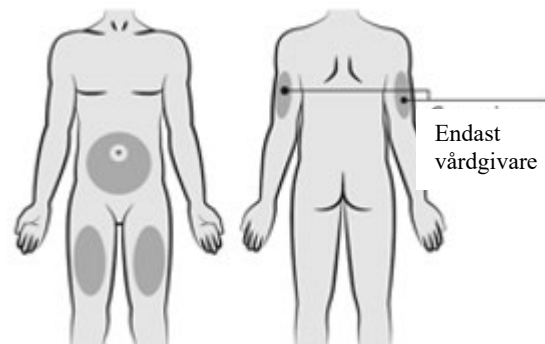


Steg 4: Välj injektionsställe

Välj ett injektionsställe från ett av följande områden:

- Buken, minst 5 cm från naveln.
- Lårens framsida.
- Om någon annan ger injektionen kan baksidan på överarmarna också användas.

Injicera **inte** i områden som är ömma, röda, svullna, har blåmärken eller förhårdnader eller som ligger inom 5 cm från naveln.



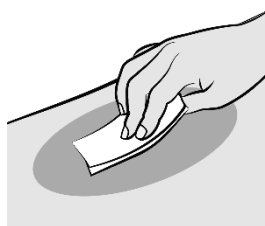
Steg 5: Förbered dig för att ge injektionen

Tvätta händerna med tvål och vatten och torka noga med en ren handduk.



Rengör det valda injektionsstället med en spritservett.

Låt lufttorka innan du injicerar. Undvika att vidröra eller blåsa på injektionsstället efter rengöring.

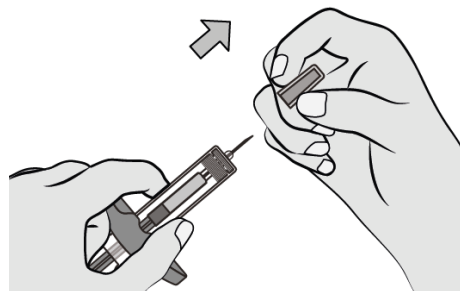


Steg 6: Ta av skyddshatten

Håll sprutcyllindern med ena handen.

Dra av skyddshatten rakt av med den andra handen och släng genast skyddshatten.

Det är normalt att se en droppe vätska i spetsen på nålen.



Rör **inte** nålen och låt den **inte** vidröra någon yta.

Sätt **inte** tillbaka skyddshatten.

Dra **inte** i kolvstången.

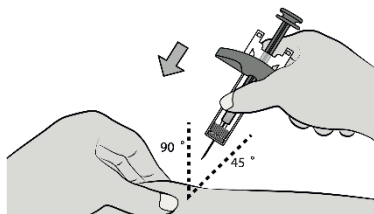
Använd **inte** sprutan om den har tappats på en hård yta.

Steg 7: För in nålen

Nyp försiktigt ihop den rengjorda huden runt injektionsstället med den fria handen så att en upphöjning för injektionen bildas.

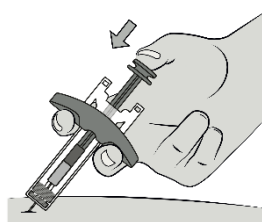


För in hela nålen i den hopnypta huden i 45-90° vinkel.



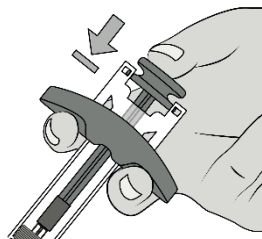
Steg 8: Injicera läkemedlet

Använd kolvgreppet för att trycka in kolvstången samtidigt som du håller emot med fingergreppet.



Tryck in kolvstången så långt det går för att injicera all läkemedelslösning

Kolvstången måste tryckas in **så långt det går** för att hela dosen ska administreras.



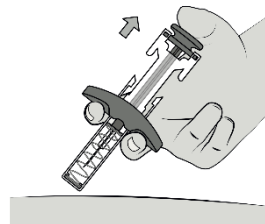
Steg 9: Släpp kolvstången

Släpp kolvstången så att nålskyddet täcker nålen.

Ta ut sprutan ur huden.

Hindra **inte** kolvens rörelse.

Dra **inte** i nålskyddet. Nålskyddet täcker automatiskt nålen.



Steg 10: Kontrollera injektionsstället

En liten mängd blod eller vätska kan förekomma vid injektionsstället.

Tryck i så fall mot injektionsstället med gasväv eller en bomullstuss tills blödningen har upphört.

Undvik att gnugga injektionsstället.

Steg 11: Kasta sprutan

Kasta omedelbart den använda sprutan i en behållare för vassa föremål.

Använd **endast en behållare för vassa föremål** för att kasta sprutor.

