

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amvuttra 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Produkt leczniczy Amvuttra jest wskazany do stosowania w leczeniu amyloidozy transtyretynowej dzikiego typu lub dziedzicznej u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią (ang. *transthyretin amyloid cardiomyopathy*, ATTR-CM).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

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

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

Istnieją ograniczone dane dotyczące wutrisyranu u pacjentów z klasą IV wg klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA) oraz u pacjentów, którzy mają zarówno klasę III NYHA, jak i stadium choroby 3 wg kryteriów diagnostycznych Narodowego Centrum Amyloidozy (ang. *National Amyloidosis Centre*, NAC). Niemniej jednak, jeśli u pacjentów przyjmujących wutrisyran postęp choroby osiągnie powyższe stadia, dane te sugerują, że pacjenci mogą kontynuować leczenie.

Pominięcie dawki

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi (bilirubina całkowita $\leq 1 \times$ górna granica normy (GGN) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) $> 1 \times$ GGN lub bilirubina całkowita od $> 1,0$ do $1,5 \times$ GGN i jakakolwiek wartość AspAT) ani umiarkowanymi (bilirubina całkowita $> 1,5$ do $3 \times$ GGN i jakakolwiek wartość AspAT) zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano stosowania wutrisyranu u pacjentów z zaburzeniami wątroby o nasileniu ciężkim i w związku z tym nie należy go podawać tym pacjentom, chyba że przewidywane korzyści kliniczne przewyższają ryzyko (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek [szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR, ang. *estimated glomerular rate*) od ≥ 30 do < 90 ml/min/1,73 m²]. Nie badano stosowania wutrisyranu u pacjentów z zaburzeniami nerek o nasileniu ciężkim lub z krańcową niewydolnością nerek i w związku z tym nie należy go podawać tym pacjentom, chyba że przewidywane korzyści kliniczne przewyższają ryzyko (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy Amvuttra jest przeznaczony wyłącznie do stosowania podskórnego.

Produkt leczniczy Amvuttra może być podawany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego, pacjenta lub jego opiekuna.

Pacjenci lub ich opiekunowie mogą dokonywać wstrzyknięć produktu leczniczego Amvuttra po otrzymaniu od osoby należącej do fachowego personelu medycznego wskazówek dotyczących prawidłowej techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych.

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

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

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

- Wstrzyknięcie podskórne należy podawać w jedno z następujących miejsc: brzuch, uda lub ramiona. W przypadku wstrzykiwania w ramię produkt powinien być podawany przez osobę

należącą do fachowego personelu medycznego lub opiekuna. Produktu leczniczego Amvuttra nie należy wstrzykiwać w tkankę bliznowatą ani w miejsca, gdzie skóra jest zaczerwieniona, występuje stan zapalny lub obrzęk.

- W przypadku wstrzykiwania w brzuch należy unikać okolicy pępka.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedobór witaminy A

W wyniku zmniejszenia stężenia białka o nazwie transtyretyna (TTR) w surowicy stosowanie produktu leczniczego Amvuttra prowadzi do zmniejszenia stężenia witaminy A (retinolu) w surowicy (patrz punkt 5.1). Jeżeli stężenie witaminy A w surowicy pacjenta jest poniżej dolnej granicy normy, to przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Amvuttra należy je przywrócić do wartości prawidłowych, a ponadto pacjenta należy przebadać pod kątem wszelkich objawów lub oznak zaburzeń narządu wzroku związanych z niedoborem witaminy A.

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

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

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

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

Zawartość sodu

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Leczenie produktem leczniczym Amvuttra powoduje zmniejszenie stężenia witaminy A w surowicy. Zarówno zbyt duże, jak i za małe stężenie witaminy A może zwiększać ryzyko wad wrodzonych płodu. W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia u pacjentki należy wykluczyć ciążę, a kobiety w okresie rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę, przed podjęciem takiej próby należy przerwać leczenie produktem leczniczym Amvuttra oraz suplementację witaminy A i kontrolować stężenie witaminy A w surowicy, dopóki nie powróci ono do wartości prawidłowych (patrz punkt 4.4). Stężenie witaminy A w surowicy może pozostawać zmniejszone przez ponad 12 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leczenia.

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Tabelaryczny wykaz reakcji niepożądanych

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Amvuttra został scharakteryzowany na podstawie danych z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych fazy III. Działania niepożądane zgłoszone na podstawie zbiorczych danych z badań HELIOS-A i HELIOS-B przedstawiono w tabeli 1. Działania niepożądane przedstawiono w postaci preferowanych terminów MedDRA oraz według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Częstość występowania działań niepożądanych została określona według następującej kategorii: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Tabela 1: Działania niepożądane zgłoszone dla produktu Amvuttra

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ^a	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Często
	Zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi	Często
^a Zgłaszane objawy obejmowały tworzenie się siniaków, rumień, ból, świąd i ocieplenie skóry. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były łagodne, przejściowe i nie prowadziły do przerwania leczenia.		

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Badania czynnościowe wątroby

W badaniu HELIOS-B u 97 (30%) pacjentów leczonych produktem Amvuttra i 78 (24%) pacjentów leczonych placebo wystąpiło łagodne zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) większe niż GGN i mniejsze lub równe $3 \times \text{GGN}$. Wszyscy pacjenci leczeni produktem Amvuttra, u których wystąpiło łagodne zwiększenie aktywności ALT byli bezobjawowi, a u większości nastąpiła normalizacja ALT przy dalszym dawkowaniu.

Immunogenność

W badaniach HELIOS-A i HELIOS-B odpowiednio u 4 (3,3%) i u 1 (0,3%) pacjentów leczonych produktem leczniczym Amvuttra powstały przeciwciała przeciwlękowe (ADA, ang. *anti-drug antibodies*). W obu badaniach miana ADA były małe i przemijające, bez dowodów świadczących o wpływie na skuteczność kliniczną, profil bezpieczeństwa ani profil farmakokinetyczny lub farmakodynamiczny wutrisyranu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

W naturalnym procesie zwanym interferencją RNA (RNAi) wutrisyran wywołuje katalityczny rozpad mRNA TTR w wątrobie, a w efekcie zmniejszenie stężenia w surowicy wariantowego i amyloidogennego białka TTR typu dzikiego, a tym samym zmniejszenie odkładania się amyloidu TTR w tkankach.

Działanie farmakodynamiczne

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

W badaniu HELIOS-B średni profil redukcji TTR w surowicy był spójny z profilem obserwowanym w badaniu HELIOS-A i był podobny we wszystkich badanych podgrupach (wiek, płeć, rasa, masa ciała, status przeciwciał przeciwleukowych [ADA], typ choroby ATTR [typ dziki lub dziedziczny], klasa NYHA i stosowanie tafamidisu w punkcie wyjściowym).

TTR w surowicy jest nośnikiem białka wiążącego retinol typu 4, które jest głównym białkiem transportowym witaminy A we krwi. W badaniu HELIOS-A produkt leczniczy Amvuttra zmniejszał stężenie witaminy A w surowicy, ze średnim zmniejszeniem maksymalnego i minimalnego stężenia w stanie stacjonarnym wynoszącym, odpowiednio, 70% i 63% (patrz punkty 4.4 i 4.5). W badaniu HELIOS-B redukcje witaminy A w surowicy były zgodne z tymi które obserwowano w badaniu HELIOS-A.

W badaniu HELIOS-B NT-proBNP i troponina I, kardiologiczne biomarkery związane z niewydolnością serca, wykazały względną stabilność u pacjentów leczonych produktem Amvuttra w odniesieniu do mediany zmiany od wartości wyjściowej do 30. miesiąca w całej populacji (NT-proBNP: wzrost o 9%; troponina I: spadek o 10%), podczas gdy stężenia u pacjentów otrzymujących placebo wykazały pogorszenie (NT-proBNP: wzrost o 52%; troponina I: wzrost o 22%). Spójne trendy obserwowano w populacji leczonej monoterapią.

W badaniu HELIOS-B echokardiogramy oceniane centralnie wykazały zmniejszenie grubości ściany lewej komory na korzyść produktu Amvuttra w porównaniu z placebo (różnica średnich LS: -0,4 mm [95% CI -0,8, -0,0]) i odkształcenie podłużne (różnica średnich LS: -1,23% [95% CI -1,73, -0,73]) w całej populacji. Wyniki w populacji leczonej monoterapią były spójne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Amyloidozą hATTR z polineuropatią

Skuteczność produktu leczniczego Amvuttra badano w globalnym, randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym (HELIOS-A) u dorosłych pacjentów z hATTR-PN. Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 3:1 do przyjmowania 25 mg produktu Amvuttra (N=122) podskórnie co 3 miesiące lub tafamysanu w dawce 0,3 mg/kg mc. dożylnie (N=42) co 3 tygodnie. Okres leczenia trwał 18 miesięcy, podczas których przeprowadzono dwie analizy – w 9. i w 18. miesiącu.

Dziewięćdziesiąt siedem procent (97%) pacjentów leczonych produktem leczniczym Amvuttra otrzymywało przydzielone leczenie (wutrisyran lub patisyran) przez co najmniej 18 miesięcy. Oceny skuteczności przeprowadzono w oparciu o porównanie grupy otrzymującej wutrisyran w badaniu z zewnętrzną grupą otrzymującą placebo (grupa otrzymująca placebo w III fazie badania APOLLO), w skład której wchodziła podobna populacja pacjentów z hATTR-PN. Ocenę równoważności (*non-inferiority*) pod względem zmniejszenia stężenia TTR w surowicy oparto na porównaniu grupy otrzymującej wutrisyran z grupą otrzymującą patisyran w badaniu.

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

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

W ramach drugorzędowego punktu końcowego oceniana był zmiana w miesiącu 18 w odniesieniu do stanu początkowego w zakresie całkowitego wyniku kwestionariusza Norfolk - oceny jakości życia w neuropatii cukrzycowej (QoL-DN, ang. *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*). Kwestionariusz Norfolk QoL-DN (ocena przez pacjenta) zawiera domeny związane z funkcją małych, dużych i autonomicznych włókien nerwowych, objawy polineuropatii i codzienne czynności życiowe, z całkowitym wynikiem w zakresie od -4 do 136 punktów, gdzie wzrastający wynik wskazuje na pogorszenie jakości życia.

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

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

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

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

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

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

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

^b Zewnętrzna grupa otrzymująca placebo w badaniu APOLLO z randomizacją i grupą kontrolną

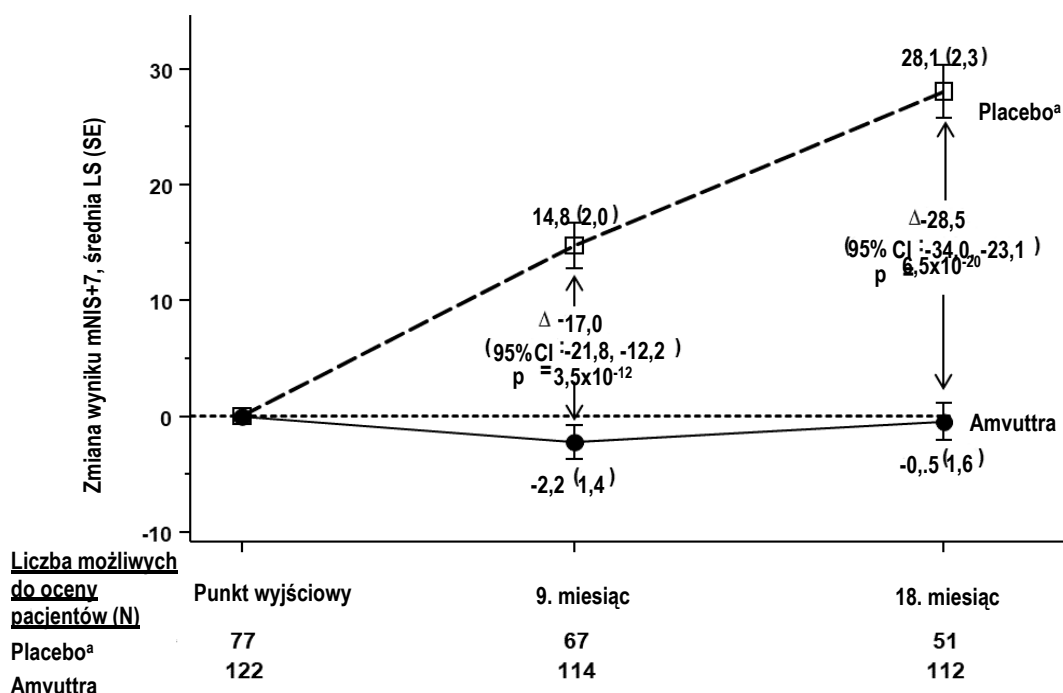
^c Mniejsza liczba wskazuje na upośledzenie mniejszego stopnia/mniej objawów

^d Większa liczba wskazuje niepełnosprawność/upośledzenie mniejszego stopnia

^e mBMI: wskaźnik masy ciała (BMI; kg/m²) pomnożony przez wartość stężenia albuminy w surowicy (g/l); większa liczba wskazuje lepszy stan odżywienia.

^f Większa liczba wskazuje niepełnosprawność/upośledzenie mniejszego stopnia.

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



Zmniejszenie wyniku mNIS+7 wskazuje poprawę

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

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

^a Zewnętrzna grupa otrzymująca placebo w badaniu APOLLO z randomizacją i grupą kontrolną

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

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

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

Amyloidozą wtATTR (typu dzikiego) lub hATTR (dziedziczna) z kardiomiopatią

Skuteczność produktu leczniczego Amvuttra wykazano w globalnym, randomizowanym badaniu klinicznym z prowadzonym metodą próby podwójnie ślepej z kontrolą placebo (HELIOS-B) u dorosłych pacjentów z ATTR-CM. Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do otrzymywania 25 mg produktu Amvuttra podskórnie raz na 3 miesiące lub równoważną ilość placebo. W punkcie

wyjściowym 40% pacjentów otrzymywało leczenie tafamidisem. Przydzielone leczenie stratyfikowano według stosowania tafamidisu w punkcie wyjściowym, typu choroby ATTR (amyloidozą wtATTR lub hATTR) oraz według nasilenia choroby w punkcie wyjściowym i wieku (klasa I lub II wg klasyfikacji NYHA i wiek <75 lat w porównaniu z wszystkimi innymi).

Spśród pacjentów, którzy otrzymywali produkt Amvuttra, mediana wieku pacjentów w punkcie wyjściowym wynosiła 77 lat (zakres od 45 do 85 lat), a 92% stanowili mężczyźni. Osiemdziesiąt pięć procent (85%) pacjentów było rasy białej, 7% było rasy czarnej lub afroamerykańskiej, 6% stanowili Azjaci. Osiemdziesiąt dziewięć procent (89%) pacjentów miało amyloidozę wtATTR (typu dzikiego), a 11% miało amyloidozę hATTR (dziedziczną). Zgodnie z klasyfikacją niewydolności serca wg NYHA 15% pacjentów miało klasę I, 77% miało klasę II, a 8% miało klasę III i było w stadium choroby ATTR 1 lub 2 wg kryteriów diagnostycznych NAC. Dane demograficzne pacjentów i podstawowe cechy choroby były podobne w obu grupach leczonych.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był wynik obejmujący śmiertelność z wszystkich przyczyn i nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych (hospitalizacji sercowo-naczyniowych i pilnych wizyt z powodu niewydolności serca [ang. *urgent heart failure*, UHF]) w okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby trwającym do 36 miesięcy, oceniany w całej populacji i w populacji leczonej monoterapią (zdefiniowanej jako pacjenci nieotrzymujący tafamidisu w punkcie wyjściowym).

Leczenie produktem Amvuttra prowadziło do znaczącej redukcji ryzyka śmiertelności z wszystkich przyczyn i nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo w całej populacji i w populacji leczonej monoterapią odpowiednio o 28,2% i 32,8% (abela 3). Około 77% wszystkich zgonów w badaniu HELIOS-B było związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. Wskaźnik zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i innych był niższy u pacjentów leczonych produktem Amvuttra w porównaniu z placebo. Z całkowitej liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych 87,9% stanowiły hospitalizacje z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, a 12,1% pilne wizyty z powodu niewydolności serca. Krzywa Kaplana-Meiera ilustrująca czas do pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub śmiertelności z wszystkich przyczyn jest przedstawiona na ryc. 2.

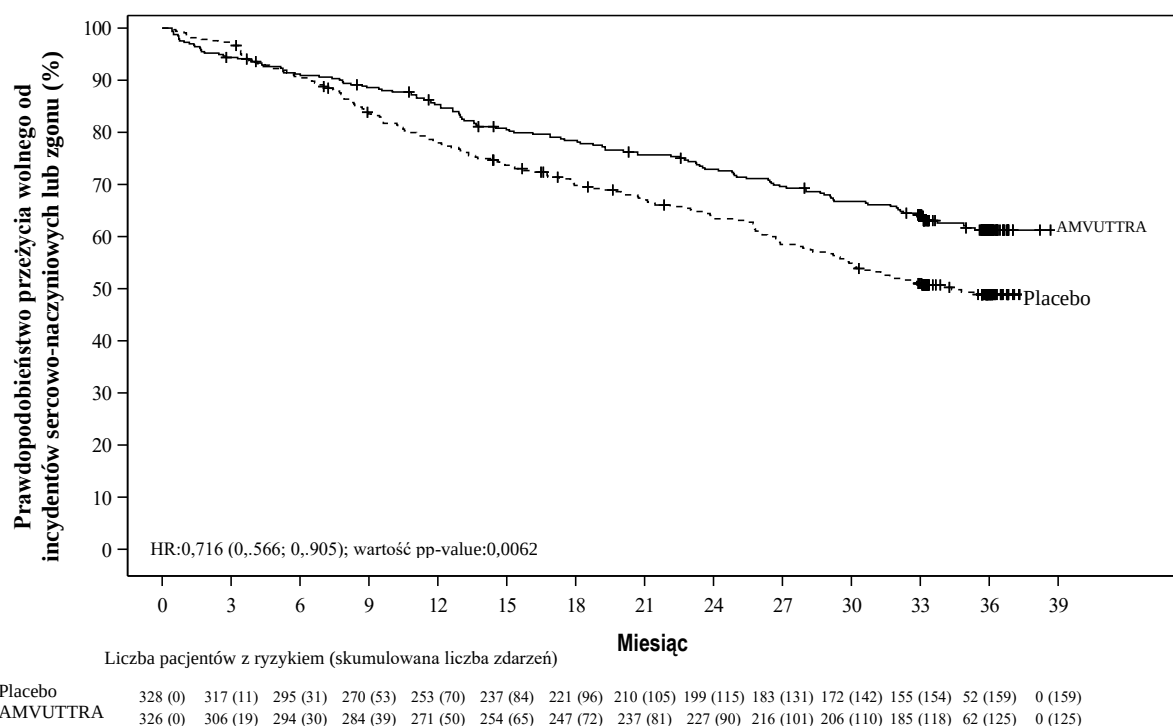
Obie składowe pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego indywidualnie przyczyniały się do efektu leczenia w całej populacji i w populacji leczonej monoterapią (tabela 3).

W analizie śmiertelności z wszystkich przyczyn w ramach drugorzędowego punktu końcowego, obejmującej dane do 42. miesiąca z uwzględnieniem okresu podwójnie zaślepionej próby i dodatkowych 6 miesięcy zawierających dane dotyczące przeżycia u wszystkich pacjentów, leczenie produktem Amvuttra prowadziło do 35,5% zmniejszenia ryzyka zgonu w porównaniu z placebo w całej populacji (współczynnik ryzyka: 0,645; 95% CI: 0,463, 0,898; $p=0,0098$) oraz do 34,5% zmniejszenia w populacji leczonej monoterapią (współczynnik ryzyka: 0,655; 95% CI: 0,440, 0,973; $p=0,0454$).

Tabela 3: Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy i jego poszczególne składowe w badaniu HELIOS-B

Punkt końcowy		Cała populacja		Populacja leczona monoterapią	
		Amvuttra (N=326)	Placebo (N=328)	Amvuttra (N=196)	Placebo (N=199)
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy ^a	Współczynnik ryzyka (95% CI) ^b wartość <i>p</i> ^b	0,718 (0,555; 0,929) 0,0118		0,672 (0,487; 0,929) 0,0162	
Składowe pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego					
Śmiertelność z wszystkich przyczyn	Współczynnik ryzyka (95% CI) ^c	0,694 (0,490; 0,982)		0,705 (0,467; 1,064)	
Hospitalizacje z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych (CV) i pilne wizyty z powodu niewydolności serca (UHF)	Względny odsetek zdarzeń (95% CI) ^d	0,733 (0,610; 0,882)		0,676 (0,533; 0,857)	
Skróty: CI = przedział ufności; CV = zdarzenia sercowo-naczyniowe; UHF = pilna wizyta z powodu niewydolności serca Przeszczep serca i wszczepienie urządzenia wspomagającego lewą komorę są traktowane jako zgon. Zgony po przerwaniu badania są uwzględniane w analizie składowej śmiertelności z wszystkich przyczyn.					
^a Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy zdefiniowany jako wynik złożony ze śmiertelności z wszystkich przyczyn i nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych. Analiza pierwszorzędowa obejmowała co najmniej 33-miesięczny (i maksymalnie 36-miesięczny) okres obserwacji wszystkich pacjentów.					
^b Współczynnik ryzyka (95% CI) i wartość <i>p</i> są oparte na zmodyfikowanym modelu Andersena-Gilla.					
^c Współczynnik ryzyka (95% CI) jest oparty na modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.					
^d Względny odsetek zdarzeń (95% CI) jest oparty na modelu regresji Poissona.					

Ryc. 2: Czas do pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub śmiertelność z wszystkich przyczyn (cała populacja)

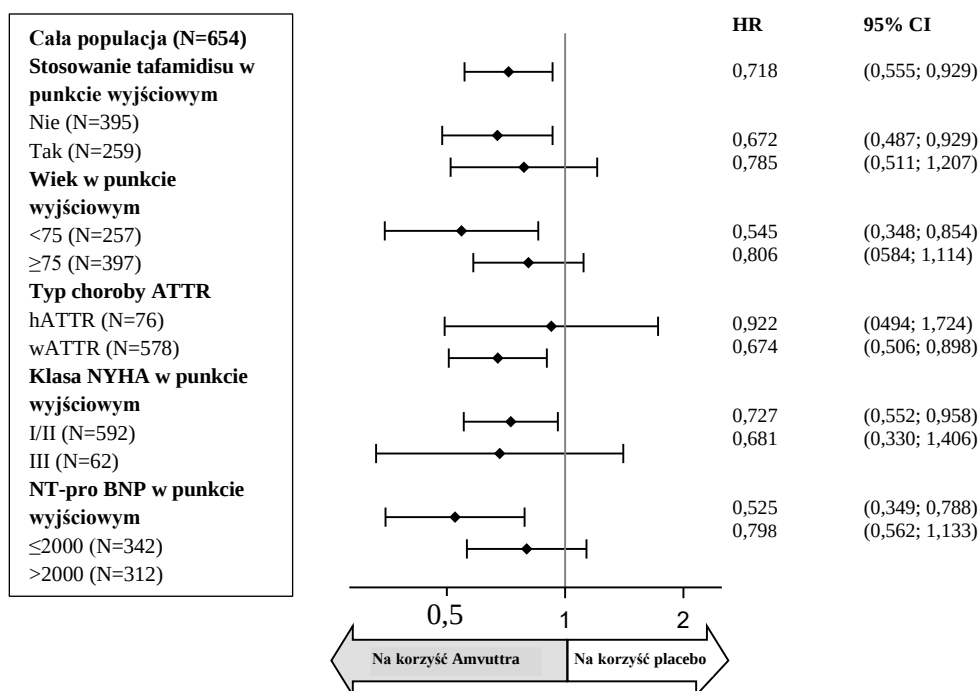


Skróty: CI = przedział ufności; CV = zdarzenia sercowo-naczyniowe; HR = współczynnik ryzyka.

Przeszczep serca i wszczepienie urządzenia wspomagającego lewą komorę są traktowane jako zgon. Krzywe Kaplana-Meiera są korygowane pod kątem wyjściowych cech choroby przy użyciu metody wagowania odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia. HR i 95% CI są oparte na modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, a wartość *p* jest oparta na logarytmicznym teście *log-rank*.

Wyniki analizy podgrup w ramach pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego przemawiały na korzyść produktu Amvuttra we wszystkich wstępnie określonych podgrupach w całej populacji i w populacji monoterapii. W podgrupie pacjentów przyjmujących tafamidis jako leczenie dodatkowe leczenie produktem Amvuttra prowadziło do 21,5% liczbowego zmniejszenia ryzyka śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny i nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo (współczynnik ryzyka: 0,785; 95% CI: 0,511, 1,207) (ryc. 3).

Ryc. 3: Analizy podgrup pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (cała populacja)



Skróty: ATTR = amyloidozę transtyretynową; CI = przedział ufności; hATTR = dziedziczna amyloidozę transtyretynową; HR = współczynnik ryzyka; NT-proBNP = N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B; NYHA = klasyfikacja Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego; wtATTR = amyloidozę transtyretynową typu dzikiego. HR i 95% CI opierają się na zmodyfikowanych analizach modelu Andersena-Gilla.

Wpływ leczenia produktem Amvuttra na zdolność do funkcjonowania, stan zdrowia i jakość życia zgłaszane przez pacjentów oraz nasilenie objawów niewydolności serca oceniano na podstawie zmiany od wartości wyjściowej do 30. miesiąca w teście 6-minutowego marszu (6-MWT), wyniku kwestionariusza Kansas City dotyczącego kardiomiopatii — podsumowanie ogólne (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary*, KCCQ-OS) i klasy NYHA. Kwestionariusz KCCQ-OS składa się z czterech domen, w tym całkowitych objawów (częstotliwość objawów i obciążenie objawami), ograniczeń fizycznych, jakości życia i ograniczeń społecznych. Wynik ogólnego podsumowania i wyniki domen mieszczą się w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki oznaczają lepszy stan zdrowia.

Zaobserwowano statystycznie istotny efekt leczenia na korzyść produktu Amvuttra w zakresie dystansu w teście 6-MWT, punktacji KCCQ-OS oraz stabilnej lub lepszej niż uprzednio klasy NYHA, zarówno w całej populacji, jak i w populacji leczonej monoterapią (tabela 4), ze spójnymi wynikami we wszystkich badanych podgrupach. Wpływ leczenia na wynik KCCQ-OS był spójny w wynikach wszystkich czterech domen.

Tabela 4. Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w zakresie dystansu 6-MWT, wyniku KCCQ-OS i klasy NYHA w 30. miesiącu

	Populacja ogólna		Populacja leczona monoterapią	
	Amvuttra (N=326)	Placebo (N=328)	Amvuttra (N=196)	Placebo (N=199)
Test 6-MWT (metry)				
Średnia w punkcie wyjściowym (odchylenie standardowe, SD)	372 (104)	377 (96)	363 (103)	373 (98)
Zmiana od punktu wyjściowego do 30. miesiąca, średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (błąd standardowy, SE) ^a	-45 (5)	-72 (5)	-60 (7)	-92 (6)
Różnica w leczeniu wobec placebo, średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI) wartość <i>p</i> ^{a,b}	26 (13, 40) <0,0001		32 (14, 50) 0,0005	
KCCQ-OS (punkty)				
Średnia w punkcie wyjściowym (odchylenie standardowe, SD)	73 (19)	72 (20)	70 (20)	70 (21)
Zmiana od punktu wyjściowego do 30. miesiąca, średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (błąd standardowy, SE) ^a	-10 (1)	-15 (1)	-11 (2)	-19 (2)
Różnica w leczeniu wobec placebo, średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI) wartość <i>p</i> ^{a,b}	6 (2; 9) 0,0008		9 (4; 13) 0,0003 -	
Klasa NYHA				
% pacjentów ze stabilną lub lepszą klasą NYHA w 30. miesiącu	68	61	66	56
Różnica wobec placebo, (%) (95% CI) ^c wartość <i>p</i> ^c	9 (1; 16) 0,0217		13 (3; 22) 0,0121	
Skróty: 6-MWT = test 6-minutowego marszu; KCCQ-OS = Kwestionariusz Kansas City dotyczący kardiomiopatii, LS = metoda najmniejszych kwadratów; CI = przedział ufności; SD = odchylenie standardowe; SE = błąd standardowy; NYHA = klasyfikacja Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego;				
^a W przypadku braku oceny spowodowanej zgonem (w tym przeszczepu serca i wszczepienia urządzenia wspomagającego lewą komorę) i niezdolności do chodzenia w wyniku postępu choroby ATTR (dotyczy tylko 6-MWT), dane zostały podane z powtórzonych prób spośród 10% najgorszych zaobserwowanych zmian.				
^b Oszacowane na podstawie modelu MMRM (model efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów).				
^c Na podstawie metody Cochran-Mantela-Haenszela.				

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Liniowość i nieliniowość

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

Szczególne populacje

Płeć i rasa

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

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu HELIOS-A 46 (38%) pacjentów leczonych wutrisyranem było w wieku ≥ 65 lat, z których 7 (5,7%) pacjentów było w wieku ≥ 75 lat. W badaniu HELIOS-B 299 (91,7%) pacjentów leczonych wutrisyranem było w wieku ≥ 65 lat, mediana wieku wynosiła 77,0 lat, a spośród nich 203 (62,3%) było w wieku ≥ 75 lat. Nie stwierdzono istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych stanu stacjonarnego ani dotyczących zmniejszenia stężenia TTR.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Badania kliniczne nie wykazały wpływu zaburzeń czynności wątroby o nasileniu łagodnym (bilirubina całkowita $\leq 1 \times \text{GGN}$ i AspAT $> 1 \times \text{GGN}$ lub bilirubina całkowita $> 1,0$ do $1,5 \times \text{GGN}$ i jakakolwiek wartość AspAT) ani umiarkowanym (bilirubina całkowita $> 1,5$ do $3 \times \text{GGN}$ i jakakolwiek wartość AspAT) na ekspozycję na wutrisyran lub zmniejszenie stężenia TTR w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie badano stosowania wutrisyranu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu ciężkim.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Badania kliniczne wskazały na brak wpływu zaburzeń czynności nerek o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym (eGFR od ≥ 30 do $< 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$) na ekspozycję na wutrisyran lub zmniejszenie stężenia TTR w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Nie badano stosowania wutrisyranu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu ciężkim ani z krańcową niewydolnością nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ogólna toksykologia

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

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

Genotoksyczność/rakotwórczość

Wutrisyran nie wykazywał działania genotoksycznego ani w warunkach *in vitro*, ani *in vivo*. Wutrisyran nie wykazywał działania rakotwórczego u szczurów ani u samców myszy. U samic myszy, którym podawano wutrisyran raz w miesiącu w dawce 3, 9 lub 18 mg/kg , zaobserwowano statystycznie istotny, zależny od dawki trend w kierunku łączonych gruczolaków i raków wątrobowokomórkowych, czego znaczenie dla ludzi nie jest znane. Po uwzględnieniu wszystkich danych dotyczących toksyczności potencjał rakotwórczy wutrisyranu uważa się za niski.

Toksyczny wpływ na rozrodczość

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1681/001

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

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

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

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Amvuttra 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
wutrisyran

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

Więcej informacji zamieszczono u ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

25 mg/0,5 ml

1 ampułkostrzykawka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

Podanie podskórne

Produkt wyłącznie do jednorazowego użytku

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C

Nie zamrażać

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

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1681/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

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

Amvuttra

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

POKRYWKA TACKI ZAWIERAJĄCEJ AMPUŁKOSTRZYKAWKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amvuttra 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
wutrisyran

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Alnylam Netherlands B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

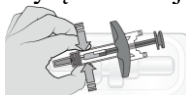
EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie podskórne
25 mg/0,5 ml
Wyłącznie do jednorazowego użytku.



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKOSTRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Amvuttra 25 mg, wstrzyknięcie
wutrisyran
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

25 mg/0,5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Amvuttra 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce wutrisyran

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

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

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym jego lekarzowi, farmaceutce lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

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

Substancją czynną leku Amvuttra jest wutrisyran.

W jakim celu stosuje się lek Amvuttra

Lek Amvuttra jest stosowany w leczeniu choroby zwanej „amyloidozą ATTR”. Ta choroba może występować rodzinie i może być również spowodowana procesem starzenia. Amyloidoza ATTR wywołana jest zaburzeniami w organizmie dotyczącymi białka o nazwie transtyretyna (TTR). Białko to wytwarzane jest głównie w wątrobie, a jego rolą jest przenoszenie witaminy A i innych substancji w organizmie.

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

Jak działa lek Amvuttra

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

Lek Amvuttra stosowany jest wyłącznie u osób dorosłych.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Amvuttra

Kiedy nie stosować leku Amvuttra

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

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Zmniejszenie stężenia witaminy A we krwi i suplementy witaminy

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

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

Lek Amvuttra a inne leki

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

Ciąża, karmienie piersią i antykoncepcja

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

Ciąża

Nie należy stosować leku Amvuttra w okresie ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym

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

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

Karmienie piersią

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

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

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

Lek Amvuttra zawiera sól

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

3. Jak stosować lek Amvuttra

Lek Amvuttra może być wstrzykiwany samodzielnie przez pacjenta, podawany przez jego opiekuna lub osobę należącą do fachowego personelu medycznego.

Lekarz lub inna osoba należąca do fachowego personelu medycznego pokaże pacjentowi i/lub jego opiekunowi, jak przygotować i wstrzyknąć dawkę leku Amvuttra, zanim pacjent (lub jego opiekun) samodzielnie wykona wstrzyknięcie.

Należy przeczytać instrukcje dotyczące stosowania leku Amvuttra zamieszczone na końcu tej ulotki w części „INSTRUKCJA UŻYCIA”.

Dawka leku Amvuttra

Zalecana dawka to 25 mg co 3 miesiące.

Miejsce podawania wstrzyknięcia

Lek Amvuttra wstrzykuje się pod skórę (wstrzyknięcie podskórne) w okolice brzucha, w ramię (jeśli lek podaje ktoś inny niż pacjent) lub udo.

Czas stosowania leku Amvuttra

Lekarz poinformuje pacjenta, jak długo trzeba stosować lek Amvuttra. Nie należy przerywać terapii lekiem Amvuttra dopóki nie zaleci tak lekarz.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Amvuttra

W mało prawdopodobnym przypadku zastosowania zbyt dużej dawki leku (przedawkowanie), należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, nawet jeśli nie występują żadne objawy. Lekarz sprawdzi, czy nie występują działania niepożądane.

Pominięcie zastosowania leku Amvuttra

W razie pominięcia dawki leku Amvuttra, należy podać go jak najszybciej. Następnie należy wznowić stosowanie leku co 3 miesiące, licząc od ostatniej przyjętej dawki.

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

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

Często: mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 10:

- zaczzerwienienie, ból, świąd, siniaki lub ocieplenie skóry w miejscu wstrzyknięcia
- badania krwi wykazujące podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych zwanych fosfatazą alkaliczną i aminotransferazą alaninową.

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać lek Amvuttra

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

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

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Amvuttra

- Substancją czynną leku jest wutrisyran.

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

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

Jak wygląda lek Amvuttra i co zawiera opakowanie

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

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

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

INSTRUKCJA UŻYCIA
Amvuttra 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
wutrisyran
Ampułkostrzykawka zawierająca pojedynczą dawkę, z osłoną zabezpieczającą igłę

Instrukcję należy przeczytać przed użyciem ampułkostrzykawki.

Co należy wiedzieć o ampułkostrzykawce

Ampułkostrzykawka jest przeznaczona do jednorazowego użytku.

Droga i sposób podania

Każde opakowanie zawiera jedną ampułkostrzykawkę z lekiem Amvuttra do jednorazowego użytku. Każda ampułkostrzykawka z lekiem Amvuttra zawiera 25 mg wutrisyranu do wstrzykiwania pod skórę co 3 miesiące.

Zanim pacjent (lub jego opiekun) samodzielnie wykona wstrzyknięcie, lekarz lub inna osoba należąca do fachowego personelu medycznego pokaże im, jak przygotowywać i wykonywać wstrzyknięcie dawki leku Amvuttra. Jeżeli potrzebna będzie dodatkowa pomoc i wskazówki, należy skontaktować się z lekarzem lub inną osobą należącą do fachowego personelu medycznego.

Instrukcję należy zachować do czasu użycia ampułkostrzykawki.

Jak przechowywać lek Amvuttra

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie zamrażać.

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Ważne ostrzeżenia

Nie używać, jeśli opakowanie jest uszkodzone lub jeśli widoczne są ślady manipulacji.

Nie używać ampułkostrzykawki, jeśli upuszczono ją na twardą powierzchnię.

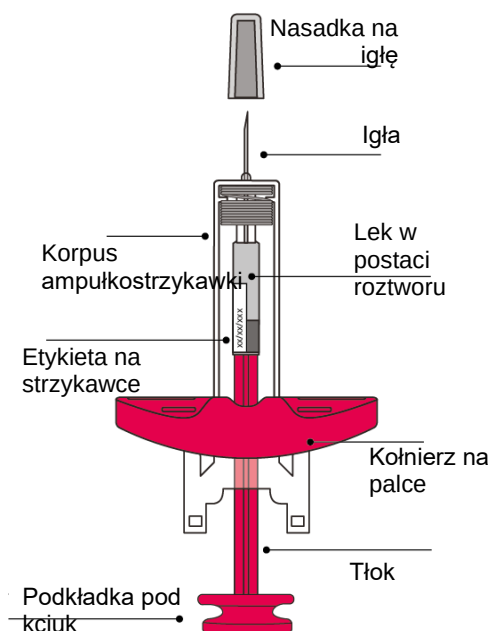
Nie dotykać tłoka do momentu gdy pacjent (lub opiekun) będzie gotowy do wykonania wstrzyknięcia.

Nasadkę na igłę zdjąć dopiero tuż przed wykonaniem wstrzyknięcia.

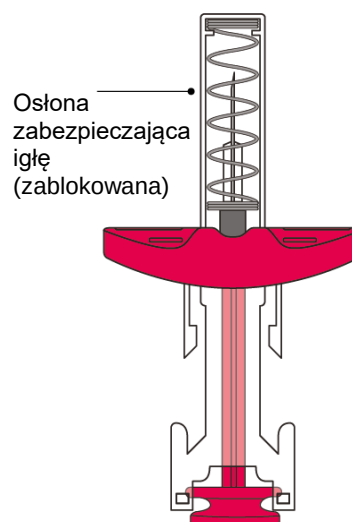
Nie nakładać ponownie nasadki na ampułkostrzykawkę.

Jak wygląda ampulkostrzykawka przed użyciem i po użyciu:

Przed użyciem



Po użyciu



Krok 1: Przygotować materiały

Przygotować następujące materiały (niedostarczone razem z lekiem) i położyć na czystej, płaskiej powierzchni:

- gazik nasączony alkoholem
- Gaz lub wacik
- plaster samoprzylepny
- pojemnik na odpady ostre

Pojemnik na odpady ostre

Bandaż samoprzylepny



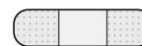
Alcohol wipe



Gauze pad or cotton ball



Sharps container



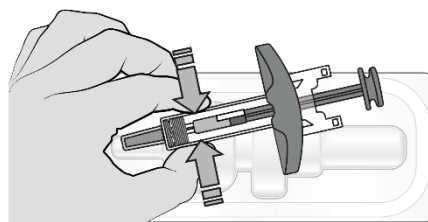
Adhesive bandage

Krok 2: Przygotować ampulkostrzykawkę

Jeśli ampulkostrzykawka była przechowywana w warunkach chłodniczych, przed użyciem należy pozwolić jej ogrzać się w temperaturze pokojowej przez przynajmniej 30 minut.

Nie ogrzewać ampulkostrzykawki w żaden inny sposób, tj. w kuchence mikrofalowej, gorącej wodzie ani w pobliżu innych źródeł ciepła.

Wyjąć ampulkostrzykawkę z opakowania, chwytając za korpus ampulkostrzykawki.



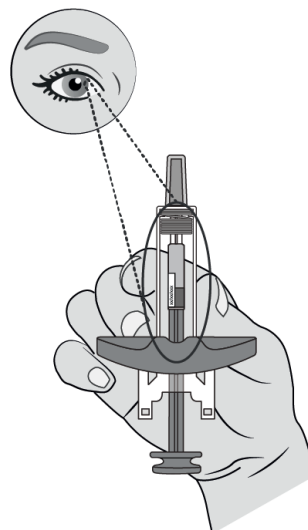
Nie dotykać tłoka, dopóki pacjent/opiekun nie będzie gotowy do wykonania wstrzyknięcia.
Nie używać ampułkostrzykawki, jeśli upadła na twardą powierzchnię.
Nasadkę zdjąć z igły dopiero tuż przed wykonaniem wstrzyknięcia.

Krok 3: Sprawdzić ampułkostrzykawkę

Sprawdzić:

- ✓ czy ampułkostrzykawka nie jest uszkodzona, pęknięta lub czy nie przecieka
- ✓ czy nasadka igły jest nienaruszona i jest umocowana na strzykawce
- ✓ czy roztwór w ampułkostrzykawce jest przejrzysty i bezbarwny do żółtego
- ✓ czy na etykiecie ampułkostrzykawki widnieje napis „Amvutra 25 mg”
- ✓ datę ważności na etykiecie ampułkostrzykawki.

Pęcherzyki powietrza w ampułkostrzykawce są zjawiskiem normalnym.



Nie używać ampułkostrzykawki w razie stwierdzenia podczas sprawdzania ampułkostrzykawki i roztworu jakichkolwiek nieprawidłowości.
Nie używać po upływie terminu ważności.

Nie używać, jeśli roztwór zawiera cząstki stałe, jest mętny lub przebarwiony.

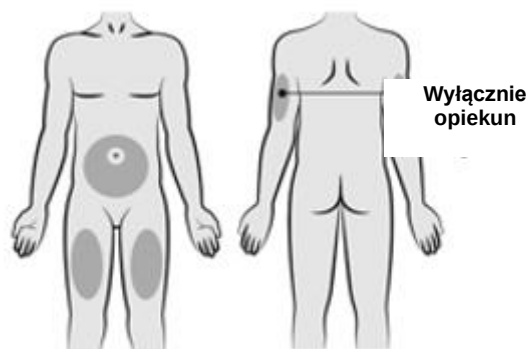
W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości skontaktować się z osobą należącą do fachowego personelu medycznego.

Krok 4: Wybrać miejsce wstrzyknięcia

Należy wybrać miejsce wstrzyknięcia z następujących rejonów:

- brzuch, z wyjątkiem obszaru w promieniu 5 cm wokół pępka.
- przednia strona ud
- jeśli ktoś inny niż pacjent podaje lek, można go wstrzyknąć również w tylną stronę ramienia.

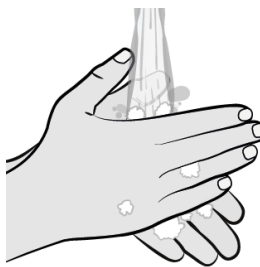
Nie wykonywać wstrzyknięć w obszary skóry, które są bolesne, zaczerwienione lub stwardniałe, ani w miejsca, w których występuje obrzęk lub siniak, ani w promieniu 5 cm od pępka.



Krok 5: Przygotować się do wykonania

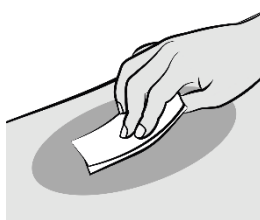
wstrzyknięcia

Umyć ręce wodą z mydłem i dokładnie osuszyć czystym ręcznikiem.



Zdezynfekować wybrane miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem.

Odczekać, aż skóra wyschnie przed wstrzyknięciem. Nie dotykać ani nie dmuchać na miejsce wstrzyknięcia po zdezynfekowaniu.

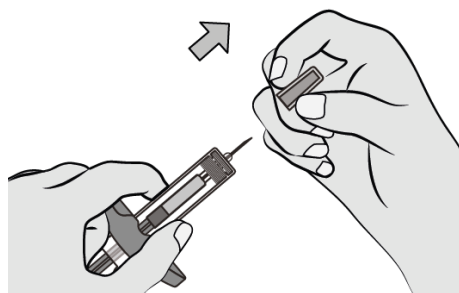


Krok 6: Zdjąć nasadkę z igły

Trzymać za korpus ampułkostrzykawki jedną ręką.

Drugą ręką zdjąć z igły nasadkę i natychmiast wyrzucić.

Na końcu igły widoczna może być kropla płynu – jest to zjawisko typowe.



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

Nie nakładać ponownie nasadki na ampułkostrzykawkę.

Nie pociągać za tłok.

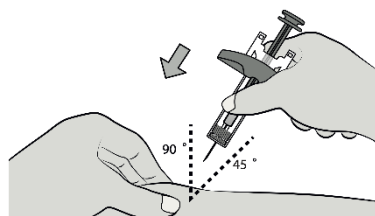
Nie używać ampułkostrzykawki, jeśli została upuszczona na twardą powierzchnię.

Krok 7: Wprowadzić igłę

Wolną ręką delikatnie uchwycić oczyszczoną skórę wokół miejsca wstrzyknięcia, tak aby powstał fałd.

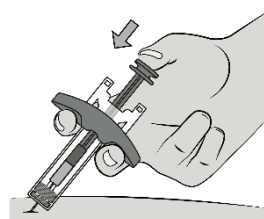


Wprowadzić całą igłę w fałd skóry pod kątem 45–90°.



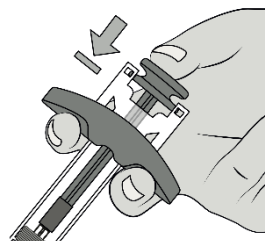
Krok 8: Wstrzyknąć lek

Opuszką kciuka wepchnąć tłok, trzymając strzykawkę dwoma palcami za kołnierz.



Wcisnąć tłok jak najdalej się da, aby podać całą dawkę leku.

Tłok należy wcisnąć do końca, aby podać całą dawkę leku.



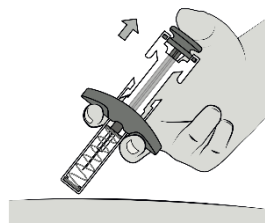
Krok 9: Zwolnić tłok

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

Wyjąć igłę ze skóry.

Nie blokować ruchu tłoka.

Nie pociągać za osłonę zabezpieczającą igły. Igła automatycznie chowa się do osłony.



Krok 10: Sprawdzić miejsce wstrzyknięcia

W miejscu wstrzyknięcia może pojawić się niewielka ilość krwi lub płynu.

W takim przypadku należy miejsce wstrzyknięcia uciskać gazikiem lub wacikiem, aż krwawienie ustanie.

Nie pocierać miejsca wstrzyknięcia.

Krok 11: Usunąć ampułkostrzykawkę

Natychmiast usunąć zużytą ampułkostrzykawkę do pojemnika na ostre odpady medyczne.

Ampułkostrzykawki wyrzucać **wyłącznie do pojemnika na odpady ostre.**

