

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Amvuttra 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare seringă preumplută conține vutrisiran sodic, echivalent cu vutrisiran 25 mg în 0,5 ml de soluție.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție limpede, incoloră până la galbenă (pH de aproximativ 7; osmolalitate 210 până la 390 mOsm/kg).

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Amvuttra este indicat pentru tratamentul amiloidozei ereditare mediate de transtiretină (amiloidoză hATTR) la pacienții adulți cu polineuropatie stadiul 1 sau 2.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a amiloidozei. Tratamentul trebuie început cât mai curând posibil pe parcursul bolii, pentru a preveni agravarea dizabilității.

#### Doze

Doza recomandată de Amvuttra este de 25 mg, administrată sub forma unei injecții subcutanate la interval de 3 luni.

La pacienții tratați cu Amvuttra se recomandă suplimentarea vitaminei A cu aproximativ, dar nu mai mult de 2500 UI până la 3000 UI vitamina A pe zi (vezi pct. 4.4).

Decizia de a continua tratamentul la pacienții a căror boală progresează la neuropatie stadiul 3 trebuie luată exclusiv de medic, în funcție de evaluarea privind beneficiile și riscurile generale.

#### *Doză omisă*

În cazul în care se omite o doză, Amvuttra trebuie administrat imediat ce este posibil. Dozele trebuie administrate la interval de 3 luni, luând în calcul doza utilizată cel mai recent.

## Grupe speciale de pacienți

### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  ani (vezi pct. 5.2).

### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemie  $\leq 1$  x limita superioară a valorilor normale (LSN) și aspartat-aminotransferază (AST)  $> 1$  x LSN, sau bilirubinemie totală  $> 1,0$  până la  $1,5$  x LSN și orice valoare a AST). Vutrisiran nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă și nu trebuie utilizat la acești pacienți, cu excepția cazului în care beneficiul clinic anticipat depășește riscul potențial (vezi pct. 5.2).

### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (rată de filtrare glomerulară estimată [RFG<sub>e</sub>]  $\geq 30$  până la  $< 90$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>). Vutrisiran nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal și nu trebuie utilizat la acești pacienți, cu excepția cazului în care beneficiul clinic anticipat depășește riscul potențial (vezi pct. 5.2).

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Amvuttra la copii și adolescenți cu vârsta  $< 18$  ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

## Mod de administrare

Amvuttra este destinat exclusiv administrării subcutanate. Amvuttra trebuie administrat de un profesionist din domeniul sănătății.

Acest medicament este gata de utilizare și exclusiv pentru o singură utilizare.

Inspectați vizual soluția pentru a vedea dacă prezintă particule în suspensie și modificări de culoare. A nu se utiliza dacă prezintă modificări de culoare sau particule.

Înainte de administrare, dacă a fost depozitată la rece, seringă preumplută trebuie lăsată să se încălzească, lăsând cutia la temperatura camerei, timp de aproximativ 30 de minute.

- Injecția subcutanată trebuie administrată în unul din următoarele locuri: abdomen, coapse sau partea superioară a brațului. Amvuttra nu trebuie injectat în țesut cicatricial sau în zone înroșite, inflamate sau tumefiate.
- Dacă se injectează în abdomen, zona din jurul ombilicului trebuie evitată.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate severă (de exemplu, anafilaxie) la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Deficit de vitamina A

Reducând concentrațiile serice de proteină transtiretină (TTR), tratamentul cu Amvuttra determină o scădere a valorilor serice de vitamina A (retinol) (vezi pct. 5.1). Valorile serice de vitamina A sub limita inferioară a valorilor normale trebuie corectate și orice semne sau simptome oculare determinate de deficitul de vitamina A trebuie evaluate înainte de inițierea tratamentului cu Amvuttra.

Pacienților cărora li se administrează Amvuttra trebuie să li se administreze oral doze suplimentare de vitamina A, de aproximativ, dar nu mai mult de 2500 UI până la 3000 UI vitamina A pe zi, pentru a reduce riscul potențial de simptome oculare determinate de deficitul de vitamina A. Se recomandă

evaluarea oftalmologică dacă pacienții dezvoltă simptome oculare care sugerează un deficit de vitamina A, inclusiv reducerea vederii nocturne sau cecitate nocturnă, xeroftalmie persistentă, inflamație a ochilor, inflamație sau ulcerăție corneană, îngroșare a corneei sau perforație corneană.

În timpul primelor 60 de zile de sarcină, atât valorile prea mari cât și cele prea mici de vitamina A pot fi asociate cu un risc crescut de malformații fetale. Prin urmare, trebuie exclusă sarcina înainte de a iniția terapia cu Amvuttra, iar femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente (vezi pct. 4.6). Dacă o femeie are intenția de a rămâne gravidă, administrarea Amvuttra și suplimentarea vitaminei A trebuie întrerupte și valorile serice de vitamina A trebuie monitorizate și readuse la valorile normale, înainte de a se încerca conceperea. Valorile serice de vitamina A pot rămâne reduse timp de peste 12 luni de la administrarea ultimei doze de Amvuttra.

În eventualitatea unei sarcini neplanificate, terapia cu Amvuttra trebuie întreruptă (vezi pct. 4.6). Nu se pot face recomandări privind continuarea sau întreruperea suplimentării vitaminei A în timpul primului trimestru al unei sarcini neplanificate. Dacă se continuă suplimentarea vitaminei A, doza zilnică nu trebuie să depășească 3000 UI pe zi, din cauza lipsei de date care să justifice dozele mai mari. Prin urmare, suplimentarea vitaminei A cu doze de 2500 UI până la 3000 UI pe zi trebuie reluată în al doilea și al treilea trimestru, dacă valorile serice ale vitaminei A nu au revenit încă la normal, din cauza riscului crescut de deficit de vitamina A în trimestrul al treilea.

Dacă gravida continuă terapia cu Amvuttra, nu se cunoaște dacă suplimentarea vitaminei A în cursul sarcinii este suficientă pentru a contracara deficitul de vitamina A. Cu toate acestea, este puțin probabil ca creșterea suplimentării vitaminei A cu doze de peste 3000 UI pe zi în timpul sarcinii să corecteze concentrațiile plasmatiche de retinol, din cauza mecanismului de acțiune al Amvuttra și poate fi nocivă pentru mamă și făt.

#### Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg), adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii clinice privind interacțiunile. Nu se preconizează ca vutrisiran să genereze interacțiuni sau să fie influențat de inhibitorii sau inductorii enzimelor citocromului P450 sau să moduleze activitatea transportorilor. Prin urmare, nu se preconizează ca vutrisiran să aibă interacțiuni semnificative clinic cu alte medicamente.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femei aflate la vârsta fertilă

Tratamentul cu Amvuttra reduce valorile serice ale vitaminei A. Atât valorile serice prea mari, cât și cele prea mici, ale vitaminei A pot fi asociate cu un risc crescut de malformații fetale. Prin urmare, sarcina trebuie exclusă înainte de inițierea tratamentului și femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente. Dacă o femeie are intenția de a rămâne gravidă, terapiei cu Amvuttra și suplimentarea de vitamina A trebuie întrerupte și valorile serice de vitamina A trebuie monitorizate și readuse la normal, înainte de a se încerca conceperea (vezi pct. 4.4). Valorile serice de vitamina A pot rămâne reduse timp de peste 12 luni de la administrarea ultimei doze a tratamentului.

#### Sarcina

Nu există date privind utilizarea Amvuttra la femeile gravide. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Din cauza riscului teratogen potențial, care decurge din valorile serice dezechilibrate de vitamina A, Amvuttra nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Ca o măsură de precauție, o măsurare a valorilor serice ale vitaminei A (vezi pct. 4.4) și ale hormonului de stimulare tiroidiană (TSH) trebuie efectuată la începutul sarcinii. Trebuie efectuată monitorizarea atentă a fătului, în special în timpul primului trimestru.

## Alăptarea

Nu se cunoaște dacă vutrisiran se excretă în laptele matern. Nu există suficiente informații privind excretarea vutrisiran în lapte la animale (vezi pct. 5.3).

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Amvuttra, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

## Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele Amvuttra asupra fertilității la om. În studiile la animale nu s-a observat nicio influență asupra fertilității la masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Amvuttra nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

În timpul tratamentului cu durată de 18 luni din HELIOS-A, cele mai frecvente reacții adverse raportate la pacienții tratați cu Amvuttra au fost durere la nivelul extremităților (15%) și artralgie (11%).

#### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate pe baza terminologiei MedDRA, pe baza clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO). Frecvența reacțiilor adverse este exprimată conform următoarelor categorii:

- Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )
- Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ )
- Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ )

**Tabelul 1: Reacții adverse raportate pentru Amvuttra**

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvența
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee <sup>a</sup>	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Foarte frecvente
	Durere la nivelul extremităților	Foarte frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul injectării <sup>b</sup>	Frecvente
Investigații	Valoare crescută a fosfatazei alcaline în sânge	Frecvente
<sup>a</sup> Include dispnee, dispnee de efort și dispnee paroxistică nocturnă		
<sup>b</sup> Simptomele raportate includ echimoză, eritem, durere, prurit și încălzire. Reacțiile la locul de injectare au fost moderate, tranzitorii și nu au dus la întreruperea tratamentului		

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Imunogenitate*

În perioada de tratament cu durată de 18 luni din HELIOS-A, 4 (3,3%) dintre pacienții tratați cu Amvuttra au dezvoltat anticorpi anti-medicament (AAM). Titrurile AAM au fost scăzute și tranzitorii,

fără niciun efect asupra eficacității clinice, siguranței sau profilurilor farmacocinetice sau farmacodinamice ale vutrisiran.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

În cazul unui supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru depistarea oricăror semne sau simptome de reacții adverse și să se instituie un tratament simptomatic adecvat.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru sistemul nervos; codul ATC: N07XX18

#### Mecanism de acțiune

Amvuttra conține vutrisiran, un acid ribonucleic dublu catenar cu interferență redusă (siRNA) stabilizat chimic, care țintește în mod specific ARN-ul mesager (ARNm) al transtiretinei variante și de tip sălbatic (*TTR*) și care este legat covalent de un ligand care conține trei resturi de N-acetilgalactozamină (GalNAc), pentru a permite livrarea siRNA către hepatocite.

Printr-un proces natural, numit interferența ARN (ARNi), vutrisiran provoacă degradarea catalitică a ARNm al *TTR* la nivelul ficatului, ducând la reducerea concentrațiilor serice ale proteinei *TTR* serice variante și de tip sălbatic.

#### Efecte farmacodinamice

Concentrația serică medie a *TTR* a fost redusă începând cu Ziua 22, iar după atingerea stării de echilibru, s-a observat o reducere medie a *TTR* cu 73%, până în Săptămâna 6. După administrarea repetată de doze de 25 mg la interval de 3 luni, reducerile medii ale concentrațiilor serice de *TTR* după 9 și 18 luni de tratament au fost de 83% și, respectiv, de 88%. Reduceri similare ale *TTR* au fost observate indiferent de genotip (V30M sau non-V30M), înainte de utilizarea stabilizatorului *TTR*, de greutate, sex, vârstă sau rasă.

*TTR* serică este un transportor al proteinei de legare a retinolului 4, care este principalul transportator al vitaminei A în sânge. La starea de echilibru, Amvuttra a redus valorile serice ale vitaminei A, cu o reducere medie maximă de 70%, reducerea minimă fiind de 63% (vezi pct. 4.4 și 4.5).

#### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea Amvuttra a fost studiată în cadrul unui studiu clinic global, randomizat, în regim deschis (HELIOS-A), efectuat la pacienți adulți cu amiloidoză hATTR cu polineuropatie. Pacienții au fost randomizați în raport de 3:1 pentru a li se administra subcutanat o doză de Amvuttra 25 mg (N=122) la interval de 3 luni sau intravenos o doză de patisiran 0,3 mg/kg (N=42) la interval de 3 săptămâni. Perioada de tratament a studiului a fost de peste 18 luni, cu două analize în Luna 9 și în Luna 18. Nouăzeci și șapte de procente (97%) dintre pacienții tratați cu Amvuttra au finalizat o perioadă de cel puțin 18 luni cu tratamentele alocate (vutrisiran sau patisiran). Evaluările eficacității s-au bazat pe compararea rezultatelor din brațul de tratament cu vutrisiran al studiului cu cele obținute la un grup extern cu administrare de placebo (brațul cu administrare de placebo al studiului de fază 3 APOLLO)

care a inclus o populație similară de pacienți cu amiloidoză hATTR cu polineuropatie. Evaluarea non-inferiorității reducerii TTR serice s-a bazat pe compararea brațului de tratament cu vutrisiran cu brațul de tratament cu patisiran din cadrul studiului.

Dintre pacienții cărora li s-a administrat Amvuttra, vârsta mediană a pacienților la momentul inițial a fost de 60 ani (interval 34 până la 80 ani), 38% aveau  $\geq 65$  ani și 65% dintre pacienți erau bărbați. Au fost reprezentate douăzeci și două (22) de mutații diferite ale TTR: V30M (44%), T60A (13%), E89Q (8%), A97S (6%), S50R (4%), V122I (3%), L58H (3%) și altele (18%). Douăzeci de procente (20%) dintre pacienți prezentau un genotip V30M și debut precoce al simptomelor (vârsta  $< 50$  ani). La momentul inițial, 69% dintre pacienți erau în stadiul 1 al bolii (capacitate de deplasare neafectată, neuropatie senzorială, motorie și a sistemului autonom la nivelul membrelor inferioare, în majoritate ușoară), iar 31% dintre pacienți erau în stadiul 2 al bolii (necesitate a asistenței pentru deplasare; afectare moderată la nivelul membrelor inferioare, membrelor superioare și trunchiului). Nu au existat pacienți cu boală în stadiul 3. La șaiszeci și unu de procente (61%) dintre pacienți se administrase anterior tratament cu stabilizatori de tetramer TTR. Conform clasificării insuficienței cardiace de către Asociația de Cardiologie din New York (NYHA), 9% dintre pacienți prezentau insuficiență cardiacă clasa I și 35% insuficiență cardiacă clasa II. Treizeci și trei de procente (33%) dintre pacienți au întrunit criteriile predefinite pentru implicarea cardiacă (valoare inițială a grosimii peretelui VS  $\geq 13$  mm, fără antecedente de hipertensiune arterială sau boală a valvei aortice).

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost reprezentat de modificarea Scorului de afectare neuropată la momentul de evaluare din luna 18, cu o valoare de +7, față de valoarea inițială (mNIS+7). Acest criteriu final este compus din polineuropatie motorie, senzorială și cea aferentă sistemului autonom, incluzând evaluări ale forței motorii și ale reflexelor, testarea senzorială cantitativă, studii de conducere nervoasă și valorile tensiunii arteriale posturală, scorul variind de la 0 la 304 puncte, un scor mai crescut indicând agravarea afectării.

Criteriul final secundar a fost reprezentat de modificarea scorului total Norfolk privind calitatea vieții cu neuropatie diabetică (QoL-DN) la momentul de evaluare din luna 18, față de momentul inițial. Chestionarul QoL DN Norfolk (raportat de pacient) include domenii aferente funcției nervilor cu fibre mici, cu fibre mari și ai sistemului autonom, simptomelor de polineuropatie și activităților traiului cotidian, scorul total variind de la -4 la 136, un scor crescut indicând o calitate a vieții agravată.

Alte criterii finale secundare au inclus viteza mersului (testul de mers pe o distanță de 10 metri), statusul nutrițional (IMCm) și capacitatea raportată de pacient de a efectua activitățile traiului zilnic și participării sociale (Scala Rasch-Built a dizabilității generale [R-ODS]).

Tratamentul cu Amvuttra din studiul HELIOS-A a demonstrat îmbunătățiri semnificative statistic în ceea ce privește toate criteriile finale (Tabelul 2 și Figura 1), măsurate de la valoarea inițială până la momentele de evaluare din Luna 9 și 18, comparativ cu grupul extern cu administrare de placebo din cadrul studiului APOLLO (toate  $p < 0,0001$ ).

Media de timp prin reducerea procentuală a TTR până în Luna 18 a fost de 84,7% pentru vutrisiran și de 80,6% pentru patisiran. Până la momentul de evaluare din luna 18, reducerea procentuală a valorilor serice ale TTR în brațul de tratament cu vutrisiran nu a fost inferioară (conform criteriilor predefinite) celei din brațul de tratament cu patisiran din cadrul studiului, cu o diferență medie de 5,3% (Î 95% 1,2%, 9,3%).

**Tabelul 2: Rezumatul rezultatelor privind eficacitatea clinică din studiul HELIOS-A**

Criteriu final <sup>a</sup>	Valoarea inițială, media (AS)		Modificarea față de momentul inițial, media CMP (SEM)		Amvuttra - Placebo <sup>b</sup> Diferența între tratamente, Media CMP (ÎI 95%)	Valoarea <i>p</i>
	Amvuttra N=122	Placebo <sup>b</sup> N=77	Amvuttra	Placebo <sup>b</sup>		
Luna 9						
mNIS+7 <sup>c</sup>	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 <sup>c</sup>	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
Testul de mers pe o distanță de 10 metri (m/sec) <sup>d</sup>	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	0 (0,02)	-0,13 (0,03)	0,13 (0,07, 0,19)	p<0,0001
Luna 18						
mNIS+7 <sup>c</sup>	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 <sup>c</sup>	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
Testul de mers pe o distanță de 10 metri (m/sec) <sup>d</sup>	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
IMCm <sup>e</sup>	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 <sup>f</sup>	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

Abrevieri: ÎI=interval de încredere; medie CMP=media celor mai mici pătrate; IMCm=indicele de masă corporală modificat; mNIS=scorul afectării neuropate modificat; QoL-DN=Calitatea vieții - neuropatia diabetică; AS=abatere standard; SEM=eroarea standard a mediei

<sup>a</sup> Toate criteriile finale din Luna 9 analizate cu analiza covarianței (ANCOVA) cu metoda de imputare multiplă (IM) și toate criteriile finale din Luna 18 analizate cu metoda determinărilor repetate a modelului cu efecte mixte (MMRM).

<sup>b</sup> Grupul extern cu administrare de placebo din studiul controlat randomizat APOLLO

<sup>c</sup> Un număr mai scăzut indică afectare mai redusă/simptome mai puține

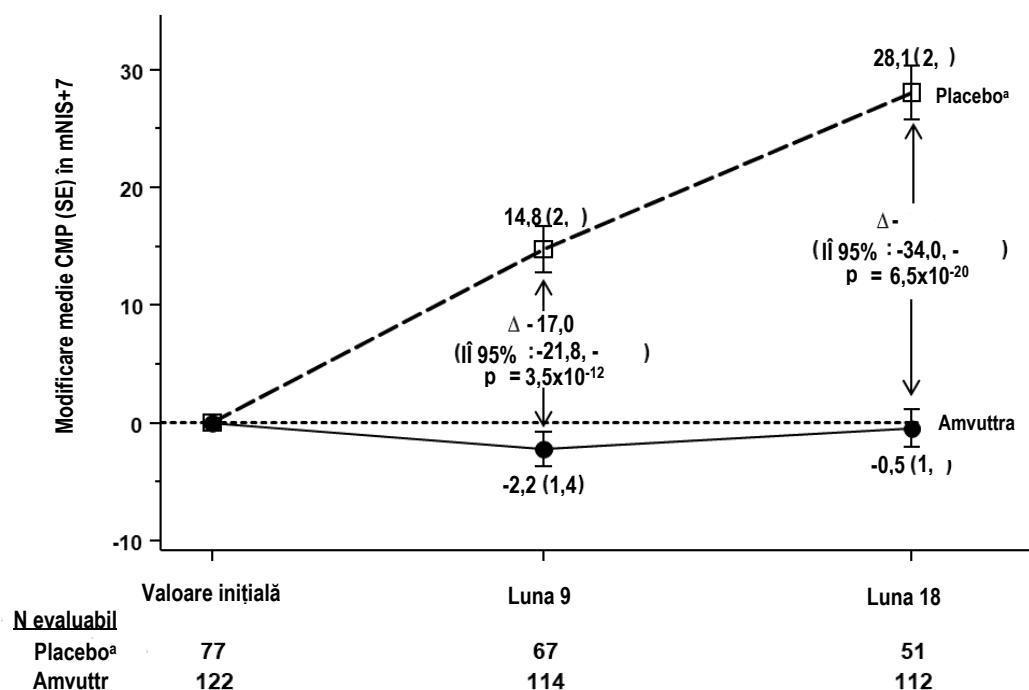
<sup>d</sup> Un număr mai crescut indică dizabilitate mai redusă/afectare mai redusă

<sup>e</sup> IMCm: indicele de masă corporală (IMC; kg/m<sup>2</sup>) multiplicat cu valoarea albuminei serice (g/l); un număr mai crescut indică un status nutrițional mai bun.

<sup>f</sup> Un număr mai crescut indică dizabilitate mai redusă/afectare mai redusă.



**Figura 1: Modificarea față de valoarea inițială în mNIS+7 (Luna 9 și Luna 18)**



O scădere a mNIS+7 indică îmbunătățire

Δ indică diferența între tratamentele grupurilor, afișată ca medie CMP (Î 95%) pentru grupul de tratament cu AMVUTTRA – grupul extern cu administrare de placebo

Toate criteriile finale analizate în Luna 9 cu analiza covarianței (ANCOVA) cu metoda de imputare multiplă (IM) și toate criteriile finale analizate în Luna 18 cu metoda determinărilor repetate a modelului cu efecte mixte (MMRM)

<sup>a</sup> Grupul extern cu administrare de placebo din studiul controlat randomizat APOLLO

Pacienții cărora li s-a administrat Amvuttra au prezentat beneficii similare, în comparație cu placebo, pentru scorul mNIS+7 și scorul total QoL-DN Norfolk în Luna 9 și Luna 18 în toate subgrupurile, incluzând vârsta, sexul, rasa, regiunea, scorul NIS, statusul privind genotipul V30M, utilizarea anterioară de stabilizator TTR, stadiul bolii și prezentarea sau nu a criteriilor predefinite de implicare cardiacă de către pacienți.

Peptida natriuretică de tip B prohormon N-terminal (NT-proBNP) este un marker biologic de prognostic al disfuncției cardiace. Valorile inițiale ale NT-proBNP (media geometrică) au fost de 273 ng/l la pacienții tratați cu Amvuttra și de 531 ng/l la cei la care s-a administrat placebo. În Luna 18, media geometrică pentru valorile NT-proBNP a scăzut cu 6% la pacienții tratați cu Amvuttra, în timp ce la pacienții la care s-a administrat placebo a crescut cu 96%.

Ecocardiogramele evaluate la nivel central au indicat modificări ale grosimii peretelui VS (diferența între mediile CMP: -0,18 mm [Î 95% -0,74, 0,38]) și deformare longitudinală (diferența între mediile CMP: -0,4% [Î 95% -1,2, 0,4]) în cazul tratamentului cu Amvuttra, comparativ cu placebo.

În pofida valorilor observate pentru NT-proBNP și a scăderii grosimii peretelui VS, beneficiul clinic în cardiomiopatie încă nu este confirmat.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu vutrisiran la toate subgrupele de copii și adolescenți cu amiloidoză hATTR (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale Amvuttra au fost caracterizate prin măsurarea concentrațiilor plasmatice și urinare de vutrisiran.

### Absorbție

În urma administrării subcutanate, vutrisiran se absoarbe rapid, cu un timp până la obținerea concentrației plasmatice maxime ( $t_{max}$ ) de 3,0 ore (interval: 2,0 până la 6,5). La doza recomandată de 25 mg administrată subcutanat la interval de 3 luni, valoarea medie (coeficient de variație % [%CV]) estimată a concentrației plasmatice maxime la starea de echilibru ( $C_{max}$ ) și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp de la 0 la 24 ore ( $ASC_{0-24}$ ) au fost de 0,12  $\mu\text{g/ml}$  (64,3%) și, respectiv, de 0,80  $\mu\text{g} \times \text{oră/ml}$  (35,0%). Nu a existat nicio acumulare de vutrisiran în plasmă după administrarea repetată trimestrial.

### Distribuție

Vutrisiran se leagă de proteinele plasmatice în procent mai mare de 80%, după atingerea intervalelor de concentrații terapeutice observate în cazul administrării subcutanate la om a dozei de 25 mg la interval de 3 luni. Legarea vutrisiran de proteinele plasmatice a depins de concentrația plasmatică și a scăzut odată cu creșterea concentrațiilor plasmatice de vutrisiran (de la 78% la 0,5  $\mu\text{g/ml}$  la 19% la 50  $\mu\text{g/ml}$ ). Estimarea populațională pentru volumul aparent de distribuție al vutrisiran ( $V_d/F$ ) la nivelul compartimentului central la oameni a fost de 10,2 l (% din eroarea standard [RSE]=5,71%). Vutrisiran se distribuie în principal la nivel hepatic, după administrarea subcutanată.

### Metabolizare

Vutrisiran este metabolizat la nivel hepatic de către endonucleaze și exonucleaze în fragmente de nucleotide scurte, cu dimensiuni variabile. Nu a existat niciun metabolit circulant major la oameni. Studiile *in vitro* indică faptul că vutrisiran nu este metabolizat de enzimele CYP450.

### Eliminare

După o doză unică de 25 mg administrată subcutanat, valoarea medie a clearance-ului plasmatic aparent a fost de 21,4 (interval: 19,8, 30,0) l/oră. Valoarea medie a timpului terminal de eliminare prin înjumătățire plasmatică ( $t_{1/2\beta}$ ) al vutrisiran a fost de 5,23 (interval: 2,24, 6,36) ore. După o singură doză de 5 până la 300 mg administrată subcutanat, valoarea medie a fracției substanței active nemodificate eliminată în urină a variat între 15,4 și 25,4% și valoarea medie a clearance-ului renal a variat între 4,45 și 5,74 l/ore pentru vutrisiran.

### Liniaritate/Non-liniaritate

După doze unice de 5 până la 300 mg administrate subcutanat, s-a stabilit că  $C_{max}$  pentru vutrisiran a fost proporțională cu doza, în timp ce aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, de la momentul administrării dozei extrapolată la infinit ( $ASC_{inf}$ ) și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp de la momentul administrării dozei până la ultima concentrație cuantificabilă ( $ASC_{last}$ ) au fost ușor mai mult decât proporționale cu doza.

### Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

Analizele de farmacocinetică și farmacodinamică populațională la subiecți sănătoși și pacienți cu amiloidoză hATTR (n=202) au arătat o relație dependentă de doză între concentrațiile hepatice preconizate de vutrisiran și reducerea TTR serică. Reducerile mediane ale concentrațiilor plasmatice maxime, concentrațiilor plasmatice minime și concentrațiilor plasmatice medii ale TTR la starea de echilibru preconizată de model au fost de 88%, 86% și, respectiv, 87%, confirmând variabilitatea valoare maximă-minimă în intervalul de administrare a dozelor o dată la 3 luni. Analiza covariabilă a indicat o reducere a TTR similară la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată sau

insuficiență hepatică ușoară, precum și în funcție de sex, rasă, utilizare anterioară a stabilizatorilor TTR, genotip (V30M sau npn-V30M), vârstă și greutate.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Sex și rasă*

Studiile clinice nu au identificat diferențe semnificative între parametrii farmacocinetici la starea de echilibru sau reducerile TTR în funcție de sex sau rasă.

#### *Pacienți vârstnici*

În studiul HELIOS-A, 46 (38%) pacienți tratați cu vutrisiran aveau vârsta  $\geq 65$  ani, iar dintre aceștia 7 (5,7%) pacienți aveau vârsta  $\geq 75$  ani. Nu au existat diferențe semnificative cu privire la parametrii farmacocinetici la starea de echilibru sau reducerile TTR între pacienții cu vârsta  $< 65$  ani și  $\geq 65$  ani.

#### *Insuficiență hepatică*

Analizele de farmacocinetică și farmacodinamică populațională nu au indicat niciun impact al insuficienței hepatice ușoare (bilirubinemie totală  $\leq 1 \times$  LSN și AST  $> 1 \times$  LSN, sau bilirubinemie totală  $> 1,0$  până la  $1,5 \times$  LSN și orice valoare a AST) asupra expunerii la vutrisiran sau reducerii TTR, în comparație cu pacienții cu funcție hepatică normală. Vutrisiran nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

#### *Insuficiență renală*

Analizele de farmacocinetică și farmacodinamică populațională nu au indicat niciun impact al insuficienței renale ușoare sau moderate (RFG  $\geq 30$  până la  $< 90$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>) asupra expunerii la vutrisiran sau reducerii TTR, în comparație cu subiecții cu funcție renală normală. Vutrisiran nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

### Toxicologie generală

Administrarea subcutanată repetată o dată pe lună de vutrisiran  $\geq 30$  mg/kg la maimuțe a produs reducerile susținute preconizate ale valorilor de TTR circulantă (până la 99%) și vitamina A (până la 89%), fără niciun rezultat toxicologic vizibil.

În urma administrării repetate lunar, timp de până la 6 luni la șobolani și 9 luni la maimuțe, modificările histologice non-adverse ușoare și constante la nivelul ficatului (hepatocite, celule Kupffer), rinichilor (tubulii renali), ganglionilor limfatici și locurilor de injectare (macrofage) au reflectat principala distribuție și acumulare de vutrisiran. Cu toate acestea, nu s-a identificat nicio toxicitate la valori care au determinat expuneri de până la mai mult de 1000 și 3000 de ori ASC plasmatică, atunci când s-a normalizat la administrarea trimestrială și s-a comparat cu expunerea anticipată la în cazul administrării dozei maxime recomandate la om [DMRO].

### Genotoxicitate/Carcinogenitate

Vutrisiranul nu a prezentat potențial genotoxic *in vitro* și *in vivo*. Vutrisiranul nu a fost carcinogen la masculii de șobolan și șoarece. La femelele de șoarece cărora li s-a administrat vutrisiran o dată pe lună, în doze de 3, 9 sau 18 mg/kg, a fost observată o tendință dependentă de doză, semnificativă statistic, de a dezvolta adenoame și carcinoame hepatocelulare combinate, cu relevanță necunoscută pentru om. Potențialul carcinogen al vutrisiranului este considerat scăzut atunci când se iau în considerare toate datele privind toxicitatea.

### Toxicitate asupra funcției de reproducere

Vutrisiran nu este farmacologic activ la șobolani și iepuri, ceea ce limitează predictibilitatea acestor investigații. Cu toate acestea, într-un studiu combinat efectuat la șobolani, administrarea unei doze

unice de vutrisiran ortolog specific șobolanilor nu a avut niciun efect asupra fertilității și dezvoltării inițiale a embrionului.

Administrarea subcutanată săptămânală de vutrisiran nu a afectat fertilitatea și dezvoltarea timpurie a embrionului la doze de peste 300 de ori DMRO normalizată. Într-un studiu embrio-fetal cu administrare zilnică subcutanată de vutrisiran la femele șobolan gestante, efectele adverse asupra greutateii corporale materne, consumului de alimente, fătarea prematură sporită și pierderile post-implantare au fost observate la doze materne NOAEL (nicio reacție adversă - *no-observed-adverse-effect-level*, NOAEL) de 10 mg/kg/zi, corespunzătoare la peste 300 de ori valoarea normalizată a DMRO de 0,005 mg/kg/zi. În funcție de reducerea deficitară a greutateilor corporale fetale și de variațiile scheletice crescute la doze  $\geq 10$  mg/kg/zi, dozele NOAEL fetale pentru vutrisiran au fost de 3 mg/kg/zi, corespunzătoare la peste 97 de ori DMRO normalizată.

Într-un studiu de dezvoltare embriofetală efectuat la femele de iepuri gestante, nu s-a observat niciun efect advers asupra dezvoltării embriofetale la doze de vutrisiran  $\leq 30$  mg/kg/zi, corespunzătoare la peste 1900 de ori DMRO normalizată.

Într-un studiu de dezvoltare pre/postnatal, administrarea subcutanată de vutrisiran la interval de 6 zile nu a avut niciun efect asupra creșterii și dezvoltării puilor la doze NOAEL de 20 mg/kg, corespunzătoare la peste 90 de ori DMRO normalizată.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat  
Fosfat disodic dihidrat  
Clorură de sodiu  
Apă pentru preparate injectabile.  
Hidroxid de sodiu (pentru reglarea pH-ului)  
Acid fosforic (pentru reglarea pH-ului).

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A nu se congela.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Seringă preumplută (sticlă tip I), cu ac 29G din oțel inoxidabil cu teacă de protecție.

Amvuttra este disponibil în ambalaje care conțin o seringă preumplută pentru o singură utilizare.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Alnylam Netherlands B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Țările de Jos

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/22/1681/001

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 15 septembrie 2022

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate referitoare la acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Alnylam Netherlands B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Țările de Jos

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**



## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Amvuttra 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută  
vutrisiran

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută conține vutrisiran sodic, echivalent cu vutrisiran 25 mg în 0,5 ml de soluție

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu, hidroxid de sodiu, acid fosforic, apă pentru preparate injectabile

Vezi prospectul pentru informații suplimentare

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Exclusiv pentru o singură utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Alnylam Netherlands B.V.

Antonio Vivaldistraat 150

1083 HP Amsterdam

Țările de Jos

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/22/1681/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Amvuttra

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE**  
**CAPACUL TĂVII PENTRU SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Amvuttra 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută  
vutrisiran

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Alnylam Netherlands B.V.

**3. DATA DE EXPIRARE**

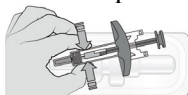
EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTELE**

Administrare subcutanată  
Exclusiv pentru o singură utilizare



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Soluție injectabilă Amvuttra 25 mg  
vutrisiran  
s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

25 mg/0,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospectul: Informații pentru utilizator

### Amvuttra 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută vutrisiran

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Amvuttra și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Amvuttra
3. Cum se administrează Amvuttra
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Amvuttra
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Amvuttra și pentru ce se utilizează

Substanța activă din Amvuttra este vutrisiran.

#### Pentru ce se utilizează Amvuttra

Amvuttra se utilizează în tratamentul unei boli denumite „ATTR ereditară ” sau „amiloidoză hATTR”. Aceasta este o boală transmisă în familie. Amiloidoză hATTR este provocată de existența unor probleme legate de o proteină din organism numită „transtiretină” (TTR). Această proteină este produsă în principal în ficat și transportă vitamina A și alte substanțe în organism.

La persoanele cu această boală, fibrele mici de proteină TTR se adună, formând depozite numite „amiloide”. Amiloidele se pot acumula în jurul nervilor, la nivelul inimii și în alte locuri din organism, împiedicând funcționarea normală a acestora. Acest lucru provoacă simptomele bolii.

#### Cum funcționează Amvuttra

Amvuttra acționează prin reducerea cantității de proteină TTR pe care o produce ficatul, ceea ce înseamnă ca va exista o cantitate mai mică de proteină TTR în sânge care să formeze amiloide. Acest lucru poate contribui la reducerea efectelor acestei boli.

Amvuttra se utilizează numai la adulți.

## **2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Amvuttra**

### **Nu trebuie să vi se administreze Amvuttra**

- dacă ați avut vreodată o reacție alergică severă la vutrisiran sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale, înainte să vi se administreze acest medicament.

### **Atenționări și precauții**

#### **Valori scăzute de vitamina A în sânge și suplimentele de vitamine**

Amvuttra determină scăderea cantității de vitamina A din sângele dumneavoastră.

Medicul dumneavoastră vă va solicita să luați zilnic un supliment cu vitamina A. Vă rugăm să respectați doza de vitamina A recomandată de medicul dumneavoastră.

Simptomele deficitului de vitamina A pot include: scăderea vederii, în special pe timpul nopții, ochi uscați, vedere neclară sau încețoșată.

- Dacă observați o schimbare privind vederea sau orice alte probleme cu ochii în timp ce utilizați Amvuttra, adresați-vă medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate trimite la un specialist oftalmolog, pentru o consultație.

Atât valorile prea mari, cât și valorile prea mici de vitamina A pot afecta dezvoltarea copilului nenăscut. Prin urmare, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să excludă orice sarcină înainte de a începe tratamentul cu Amvuttra și să utilizeze măsuri contraceptive eficiente (vezi pct. „Sarcina, alăptarea și contracepția” de mai jos).

- Concentrațiile vitaminei A pot rămâne reduse timp de peste 12 luni de la ultima doză de Amvuttra.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă intenționați să rămâneți gravidă. Medicul dumneavoastră vă va spune să încetați să mai luați Amvuttra și suplimente de vitamina A. De asemenea, medicul dumneavoastră se va asigura că valorile de vitamina A au revenit la normal, înainte să se încerce conceperea.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați rămas gravidă și nu ați planificat acest lucru. Medicul dumneavoastră vă va spune să încetați să mai luați Amvuttra. În timpul primelor 3 luni de sarcină, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă spună să opriți administrarea suplimentului de vitamina A. În ultimele 6 luni de sarcină, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă spună să reluați administrarea suplimentului de vitamina A, dacă valorile concentrației vitaminei A în sângele dumneavoastră nu au revenit încă la normal, din cauza unui risc crescut de deficit de vitamina A în timpul ultimelor 3 luni de sarcină.

### **Copii și adolescenți**

Amvuttra nu este recomandat la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani.

### **Amvuttra împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

### **Sarcina, alăptarea și contracepția**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a începe să luați acest medicament.



## Sarcina

Nu trebuie să utilizați Amvuttra dacă sunteți gravidă.

## Femei aflate la vârstă fertilă

Amvuttra va reduce cantitatea de vitamina A din sânge, iar vitamina A este importantă pentru dezvoltarea normală a copilului dumneavoastră nenăscut (vezi „Atenționări și precauții” de mai sus).

- Dacă sunteți femeie care poate rămâne gravidă trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Amvuttra.
- Discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală despre metodele eficiente de contracepție.
- Trebuie exclusă sarcina înainte de începerea tratamentului cu Amvuttra.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă intenționați să rămâneți gravidă sau dacă ați rămas gravidă și nu ați planificat acest lucru.
- Medicul dumneavoastră vă va spune să încetați să mai luați Amvuttra.

## Alăptarea

Nu se cunoaște dacă vutrisiran trece în laptele uman. Medicul dumneavoastră va analiza posibilele beneficii ale tratamentului pentru dumneavoastră - comparativ cu riscurile alăptării copilului.

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este foarte puțin probabil ca Amvuttra să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă boala dumneavoastră vă permite să conduceți vehicule și să folosiți utilaje în condiții de siguranță.

## **Amvuttra conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml, adică că practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum se administrează Amvuttra**

Acest medicament se administrează de către un medic, un farmacist sau o asistentă medicală.

### **Ce cantitate de Amvuttra vi se administrează**

Doza recomandată este de 25 mg, o dată la 3 luni.

### **Unde se administrează injecția**

Amvuttra se administrează injectabil sub piele („injecție subcutanată”) în zona stomacului (abdomenului), în partea superioară a brațului sau în coapsă.

### **Cât timp se utilizează Amvuttra**

Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp va trebui să vi se administreze Amvuttra. Nu încetați tratamentul cu Amvuttra cu excepția cazului în care medicul vă solicită acest lucru.

### **Dacă vi se administrează mai mult Amvuttra decât trebuie**

În cazul puțin probabil în care vi se administrează prea mult (supradoză), medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru a depista apariția de reacții adverse.

## Dacă omiteți doza de Amvuttra

Dacă omiteți o programare pentru injectarea Amvuttra, contactați medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală cât mai curând posibil, pentru a vi se administra injecția omisă.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

**Foarte frecvente:** pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Durere la nivelul articulațiilor
- Durere la nivelul brațelor și picioarelor

**Frecvente:** pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Dificultăți la respirație
- Înroșire, durere, mâncărimi, vânătăie sau încălzire la nivelul locului de administrare a injecției
- Analize de sânge care indică creșteri ale unei enzime hepatice denumite fosfatază alcalină

## Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Amvuttra

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă, pe capacul tăvii și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C. A nu se congela.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Profesionistul din domeniul sănătății va arunca orice medicamente care nu mai sunt utilizate. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Amvuttra

- Substanța activă este vutrisiran.  
Fiecare seringă preumplută conține vutrisiran sodic, echivalent cu 25 mg vutrisiran în 0,5 ml de soluție.

- Celelalte componente sunt: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile. Pentru ajustarea pH-ului se pot utiliza hidroxid de sodiu și acid fosforic (vezi „Amvuttra conține sodiu” din secțiunea 2).

### **Cum arată Amvuttra și conținutul ambalajului**

Acest medicament este o soluție injectabilă (injecție) limpede, incoloră până la galbenă. Fiecare cutie conține o seringă preumplută pentru o singură utilizare.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

Alnylam Netherlands B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Țările de Jos

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

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

**Česká republika**  
Alnylam Czech s.r.o.  
Tel: 800 050 450 (+420 234 092 195)  
medinfo@alnylam.com

**Nederland**  
Alnylam Netherlands B.V.  
Tel: 08002820025 (+31 203697861)  
medinfo@alnylam.com

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

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

**Deutschland**  
Alnylam Germany GmbH  
Tel: 08002569526 (+49 8920190112)  
medinfo@alnylam.com

**Österreich**  
Alnylam Austria GmbH  
Tel: 0800070339 (+43 720 778 072)  
medinfo@alnylam.com

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

**Portugal**  
Alnylam Portugal  
Tel: 707201512 (+351 707502642)  
medinfo@alnylam.com

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

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

**France**

Alnylam France SAS  
Tél: 0805542656 (+33 187650921)  
medinfo@alnylam.com

**Hrvatska**

Genesis Pharma Adriatic d.o.o  
Tel: +385 1 5813 652  
medinfo@genesispharmagroup.com

**Ireland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Slovenija**

Genesis Pharma Adriatic d.o.o  
Tel: +385 1 5813 652  
medinfo@genesispharmagroup.com

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Alnylam UK Ltd.  
Tel: 08001412569 (+44 1628 878592)  
medinfo@alnylam.com

**Eesti, Ísland, Latvija, Lietuva, Magyarorszag,  
Polska, Slovenská republika**

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

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

**Amvuttra 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută**  
vutrisiran

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să consulte Rezumatul caracteristicilor produsului pentru informații complete privind prescrierea.

**Doze și mod de administrare**

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a amiloidozei.

Doze

Doza recomandată este de 25 mg vutrisiran, administrată sub forma unei injecții subcutanate, la interval de 3 luni.

*Doză omisă*

În cazul în care se omite o doză, administrați Amvuttra imediat ce este posibil. Reluați administrarea la interval de 3 luni, luând în calcul doza administrată cel mai recent.

Mod de administrare

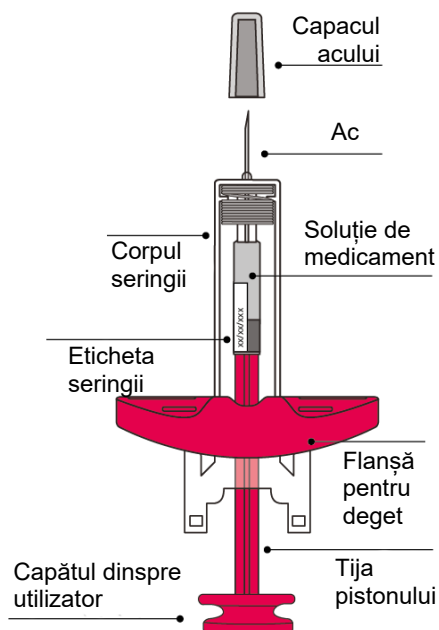
Amvuttra este destinat exclusiv administrării subcutanate și trebuie administrat de un profesionist din domeniul sănătății.

Înainte de administrare, dacă a fost păstrat la rece, lăsați Amvuttra să se încălzească, lăsând cutia la temperatura camerei, timp de aproximativ 30 de minute.

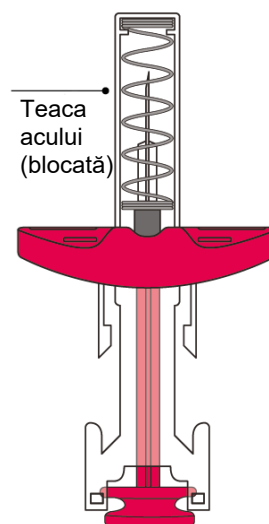
- Administrați injecția subcutanată în unul din următoarele locuri: abdomen, coapse sau partea superioară a brațului. Nu injectați în țesut cicatricial sau în zone înroșite, inflamate sau tumefiate.
- Dacă injectați în abdomen, evitați zona din jurul ombilicului.
- Fiecare doză de 25 mg este administrată folosind o singură seringă preumplută. Fiecare seringă preumplută este exclusiv pentru o singură utilizare.

## Cum arată seringă înainte și după utilizare:

### Înainte de utilizare



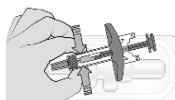
### După utilizare



## 1. Pregătiți seringă

Dacă este păstrată la rece, lăsați seringă să se încălzească la temperatura camerei, timp de 30 de minute înainte de utilizare.

Scoateți seringă din ambalaj prinzând corpul seringii.



**Nu** atingeți tija pistonului până nu sunteți gata să injectați.

Amvuttra este o soluție incoloră până la galbenă, limpede, fără conservanți, sterilă. Inspectați vizual soluția. **Nu** o utilizați dacă prezintă particule în suspensie sau dacă este tulbure sau are modificări ale culorii.

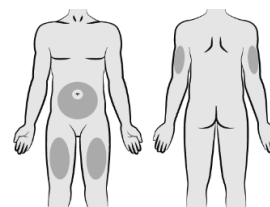
Verificați:

- Seringă să nu fie deteriorată, de exemplu să prezinte fisuri sau scurgeri
- Capacul acului să fie fixat pe seringă
- Data de expirare de pe eticheta seringii.

**Nu** utilizați seringă dacă identificați orice problemă în timpul verificării acesteia.

## 2. Alegerea locului de injectare

Alegeți locul de injectare din una din următoarele zone: abdomen, coapse sau partea superioară a brațului.



Evitați:

- Zona din jurul ombilicului
- Țesutul cicatricial sau zonele înroșite, inflamate sau tumefiate.

Curățați locul de injectare ales.

### 3. Pregătirea pentru injectare

Țineți corpul seringii cu o mână. Scoateți capacul acului cu cealaltă mână și eliminați imediat capacul. Este normal să apară o picătură de lichid în vârful acului.



**Nu** atingeți acul și nu îl lăsați să atingă nicio suprafață.

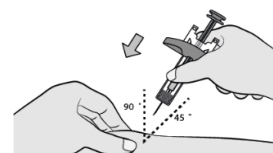
**Nu** puneți din nou capacul seringii.

**Nu** utilizați seringă dacă ați scăpat-o pe jos.

### 4. Efectuarea injecției

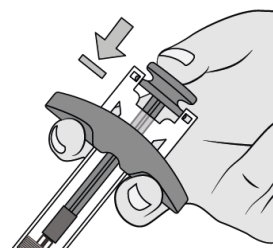
Formați un pli cutanat pe pielea curățată.

Introduceți complet acul în pliul cutanat, la un unghi de 45-90°.



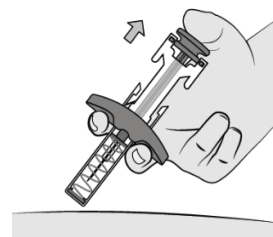
Injectarea întregului medicament

**Apăsați tija pistonului până la maximum** pentru a administra doza și a activa teaca de protecție a acului.



Eliberați tija pistonului, pentru a permite tecii de protecție a acului să acopere acul.

**Nu** blocați mișcarea tijei pistonului.



### 5. Eliminarea seringii

**Eliminați imediat** seringă utilizată într-un recipient pentru obiecte ascuțite.