

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Amvuttra 25 mg, solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient du vutrisiran sodique correspondant à 25 mg de vutrisiran dans 0,5 mL de solution.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution limpide, incolore à jaune (pH d'environ 7 ; osmolalité 210 à 390 mOsm/kg).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Amvuttra est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'amylose. Le traitement doit être démarré le plus tôt possible après l'apparition de la maladie afin d'empêcher le développement d'une invalidité.

Posologie

La posologie recommandée d'Amvuttra est de 25 mg administrés par injection sous-cutanée une fois tous les 3 mois.

Une supplémentation en vitamine A à une dose d'environ 2 500 UI à 3 000 UI par jour au maximum est recommandée pour les patients traités par Amvuttra (voir rubrique 4.4).

La décision de poursuivre le traitement chez les patients dont la maladie évolue en polyneuropathie de stade 3 doit être prise à la discrétion du médecin, après évaluation globale des bénéfices et des risques.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, Amvuttra doit être administré dès que possible. L'administration doit être reprise tous les 3 mois, à compter de la dernière dose administrée.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale $\leq 1 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) et aspartate aminotransférase (AST) $> 1 \times$ LSN, ou bilirubine totale $> 1,0$ à $1,5 \times$ LSN et tout autre taux d'AST). Le vutrisiran n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère et ne doit être utilisé chez ces patients que si le bénéfice clinique attendu dépasse le risque potentiel encouru (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] ≥ 30 à < 90 mL/min/1,73 m²). Le vutrisiran n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale au stade terminal et ne doit être utilisé chez ces patients que si le bénéfice clinique attendu dépasse le risque potentiel encouru (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Amvuttra chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Amvuttra est destiné à une administration par voie sous-cutanée uniquement. Amvuttra doit être administré par un professionnel de la santé.

Ce médicament est prêt à l'emploi et à usage unique exclusivement.

Inspecter visuellement la solution pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. Ne pas utiliser en présence de coloration anormale ou de particules.

Avant l'administration, si elle est conservée au froid, la seringue préremplie doit être réchauffée en laissant le carton à température ambiante pendant environ 30 minutes.

- L'injection sous-cutanée doit être administrée dans l'un des sites suivants : l'abdomen, les cuisses ou les bras. Amvuttra ne doit pas être injecté dans du tissu cicatriciel ou dans des zones rouges, enflammées ou gonflées.
- En cas d'injection dans l'abdomen, la zone entourant le nombril doit être évitée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité grave (p. ex. anaphylaxie) à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Carence en vitamine A

En réduisant le taux de la protéine transthyrétine (TTR) sérique, le traitement par Amvuttra entraîne une diminution des taux sériques de vitamine A (rétinol) (voir rubrique 5.1). Les taux sériques de vitamine A inférieurs à la limite inférieure de la normale doivent être corrigés et tout symptôme ou signe oculaire dû à une carence en vitamine A doit être évalué avant l'instauration du traitement par Amvuttra.

Les patients traités par Amvuttra doivent prendre une supplémentation orale quotidienne de vitamine A d'environ 2 500 UI à 3 000 UI maximum, afin de réduire le risque potentiel de symptômes oculaires dus à une carence en vitamine A. Une consultation ophtalmologique est recommandée chez les patients présentant des symptômes oculaires pouvant indiquer une carence en vitamine A, notamment une vision nocturne réduite ou une cécité nocturne, une sécheresse oculaire persistante, une inflammation oculaire, une inflammation ou une ulcération de la cornée, un épaississement ou une perforation de la cornée.

Au cours des 60 premiers jours de la grossesse, des taux de vitamine A trop élevés ou trop faibles peuvent être associés à un risque accru de malformation fœtale. Par conséquent, toute grossesse doit être exclue avant l'instauration d'un traitement par Amvuttra et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace (voir rubrique 4.6). Si une femme planifie une grossesse, Amvuttra et la supplémentation en vitamine A doivent être interrompus et les taux sériques de vitamine A doivent être surveillés et revenus à la normale avant la tentative de conception. Les taux sériques de vitamine A peuvent rester faibles pendant plus de 12 mois après la dernière dose d'Amvuttra.

En cas de grossesse non planifiée, le traitement par Amvuttra doit être interrompu (voir rubrique 4.6). Aucune recommandation ne peut être donnée concernant la poursuite ou l'interruption de la supplémentation en vitamine A au cours du premier trimestre d'une grossesse non planifiée. Si la supplémentation en vitamine A est poursuivie, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 3 000 UI par jour, en raison du manque de données justifiant des doses plus élevées. Par la suite, une supplémentation en vitamine A de 2 500 UI à 3 000 UI par jour devra être reprise aux deuxième et troisième trimestres si les taux sériques de vitamine A ne sont pas encore revenus à la normale, en raison du risque accru de carence en vitamine A au troisième trimestre.

On ignore si la supplémentation en vitamine A pendant la grossesse sera suffisante pour prévenir le déficit en vitamine A si la femme enceinte continue de recevoir Amvuttra. Cependant, il n'est pas attendu que l'augmentation de la supplémentation en vitamine A à plus de 3 000 UI par jour pendant la grossesse permette le rétablissement d'un taux plasmatique normal de rétinol en raison du mécanisme d'action d'Amvuttra. Une telle supplémentation peut être dangereuse pour la mère et le fœtus.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par mL, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude clinique d'interaction n'a été réalisée. Le vutrisiran ne devrait pas causer d'interactions ni être influencé par des inhibiteurs ou des inducteurs des enzymes du cytochrome P450, ni moduler l'activité des transporteurs. Par conséquent, le vutrisiran ne devrait pas avoir d'interactions cliniquement significatives avec d'autres médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Le traitement par Amvuttra diminue les taux sériques de vitamine A. Des taux de vitamine A trop élevés ou trop faibles peuvent être associés à une augmentation du risque de malformation fœtale. Par conséquent, toute grossesse doit être exclue avant l'instauration du traitement et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace. Si une femme envisage une grossesse, Amvuttra et la supplémentation en vitamine A doivent être interrompus et les taux sériques de vitamine A doivent être contrôlés et revenus à la normale avant la tentative de conception (voir rubrique 4.4). Les taux sériques de vitamine A peuvent rester faibles pendant plus de 12 mois après la dernière dose du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'Amvuttra chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). En raison du risque de tératogénicité dû à des taux de vitamine A non équilibrés, Amvuttra ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Par mesure de précaution, les taux de vitamine A (voir rubrique 4.4) et d'hormone thyroïdienne ou thyroïdienne (TSH) doivent être mesurés au début de la grossesse. Une surveillance étroite du fœtus doit être effectuée en cas de grossesse non planifiée, en particulier durant le premier trimestre.

Allaitement

On ne sait pas si le vutrisiran est excrété dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du vutrisiran dans le lait animal (voir rubrique 5.3).

La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre le traitement par Amvuttra doit tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant par rapport au bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant l'effet d'Amvuttra sur la fertilité chez l'homme. Aucune incidence sur la fertilité mâle ou femelle n'a été détectée dans les études effectuées chez l'animal (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Amvuttra n'a aucune influence, ou une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Au cours de la période de traitement de 18 mois de l'étude HELIOS-A, les effets indésirables les plus fréquemment signalés chez les patients traités par Amvuttra étaient des extrémités douloureuses (15 %) et des arthralgies (11 %).

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés par termes préférentiels et par classe de systèmes d'organes (SOC) selon la terminologie MedDRA. La fréquence des effets indésirables est exprimée selon les catégories suivantes :

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Tableau 1 : Effets indésirables signalés pour Amvuttra

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée ^a	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Très fréquent
	Extrémités douloureuses	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection ^b	Fréquent
Investigations	Phosphatase alcaline sanguine augmentée	Fréquent
^a Inclut dyspnée, dyspnée d'effort et dyspnée paroxystique nocturne ^b Les symptômes rapportés comprenaient des bleus, un érythème, une douleur, un prurit et une chaleur. Les réactions au site d'injection étaient légères, transitoires et n'ont pas conduit à l'interruption du traitement.		

Description d'effets indésirables particuliers

Immunogénicité

Au cours de la période de traitement de 18 mois de l'étude HELIOS-A, 4 (3,3 %) patients traités par Amvuttra ont développé des anticorps anti-médicament (ADA). Les titres d'ADA étaient faibles et transitoires et ne semblaient pas affecter l'efficacité clinique, le profil de sécurité, ou le profil pharmacocinétique ou pharmacodynamique du vutrisiran.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, il est recommandé de suivre le patient, si cela est indiqué sur le plan médical, afin de déceler tout signe ou symptôme de réactions indésirables et d'instaurer un traitement symptomatique adapté, si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du système nerveux, Code ATC : N07XX18

Mécanisme d'action

Amvuttra contient du vutrisiran, un petit acide ribonucléique interférent (pARNi) double brin, stabilisé chimiquement, qui cible spécifiquement les ARN messagers (ARNm) mutés et sauvages de la transthyrétine (*TTR*) et qui est lié de manière covalente à un ligand contenant trois résidus de *N*-acétylgalactosamine (GalNAc) permettant de délivrer le pARNi aux hépatocytes.

Grâce à un processus naturel appelé interférence par ARN (ARNi), le vutrisiran provoque la dégradation catalytique de l'ARNm de la *TTR* dans le foie, ce qui entraîne une diminution des taux sériques de protéine *TTR* mutée et sauvage.

Effets pharmacodynamiques

Le taux sérique moyen de *TTR* était réduit dès le jour 22, avec une réduction moyenne de la *TTR* de 73 %, proche de l'état d'équilibre, à la semaine 6. Avec des doses répétées de 25 mg tous les 3 mois, les réductions moyennes du taux sérique de *TTR* après 9 et 18 mois de traitement étaient de 83 % et 88 %, respectivement.

respectivement. Des réductions similaires de taux de TTR ont été observées indépendamment du génotype (V30M ou non V30M), de la prise antérieure d'un stabilisateur de TTR, du poids, du sexe, de l'âge ou de l'origine ethnique.

La TTR sérique est un transporteur de la protéine 4 de liaison au rétinol, qui est le principal transporteur de la vitamine A dans le sang. Amvuttra a réduit les taux de vitamine A avec des réductions moyennes maximales et minimales à l'état d'équilibre de 70 % et 63 %, respectivement (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité d'Amvuttra a été évaluée dans une étude clinique internationale, randomisée et en ouvert (HELIOS-A) chez des patients adultes atteints d'amylose hATTR avec polyneuropathie. Les patients ont été randomisés selon une proportion de 3:1 pour recevoir 25 mg d'Amvuttra (N = 122) par voie sous-cutanée une fois tous les 3 mois, ou 0,3 mg/kg de patisirane (N = 42) par voie intraveineuse une fois toutes les 3 semaines. La période de traitement de l'étude s'est déroulée sur 18 mois avec deux analyses, à 9 et 18 mois. Quatre-vingt-dix-sept pour cent (97 %) des patients traités par Amvuttra ont terminé au moins 18 mois des traitements attribués (vutrisiran ou patisirane). Les évaluations de l'efficacité étaient basées sur une comparaison entre le bras vutrisiran de l'étude et un groupe placebo externe (bras placebo de l'étude de phase 3 APOLLO) composé d'une population similaire de patients atteints d'amylose hATTR avec polyneuropathie. L'évaluation de la non-infériorité de la réduction du taux sérique de TTR était basée sur la comparaison entre le bras vutrisiran et le bras patisirane au sein de l'étude.

Parmi les patients ayant reçu Amvuttra, l'âge médian des patients à l'entrée dans l'étude était de 60 ans (intervalle de 34 à 80 ans), 38 % étaient âgés de 65 ans ou plus, et 65 % des patients étaient des hommes. Vingt-deux (22) variants différents de la TTR étaient représentés : V30M (44 %), T60A (13 %), E89Q (8 %), A97S (6 %), S50R (4 %), V122I (3 %), L58H (3 %) et Autres (18 %). Vingt pour cent (20 %) des patients présentaient le génotype V30M et des symptômes d'apparition précoce (< 50 ans). À l'entrée dans l'étude, 69 % des patients étaient atteints d'une maladie de stade 1 (capacité ambulatoire non altérée ; neuropathie sensitive et motrice légère autonome des membres inférieurs) et 31 % étaient atteints d'une maladie de stade 2 (aide à la marche nécessaire, déficience modérée des membres inférieurs, des membres supérieurs et du tronc). Il n'y avait pas de patients atteints d'une maladie de stade 3. Soixante-et-un pour cent (61 %) des patients avaient déjà été traités par des stabilisateurs de tétramère de TTR. Selon la classification de l'insuffisance cardiaque de la New York Heart Association (NYHA), 9 % des patients présentaient une insuffisance cardiaque de classe I et 35 % présentaient une insuffisance cardiaque de classe II. Trente-trois pour cent (33 %) des patients remplissaient les critères prédéfinis d'atteinte cardiaque (définie comme une épaisseur de la paroi du ventricule gauche (VG) ≥ 13 mm à l'entrée dans l'étude, sans antécédents d'hypertension ou de valvulopathie aortique).

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le changement à 18 mois par rapport à sa valeur initiale du score modifié de déficience neuropathique mNIS+7 (modified Neuropathy Impairment Score). Ce critère d'évaluation est une mesure composite de la neuropathie motrice, sensitive et autonome comprenant des évaluations de la force motrice et des réflexes, des tests sensitifs quantitatifs, des études sur la conduction nerveuse, et de la tension artérielle orthostatique, avec un score allant de 0 à 304 points, où un score croissant indique une aggravation de la déficience.

Le changement, par rapport à sa valeur initiale, du score total au questionnaire de Norfolk sur la qualité de vie dans la neuropathie diabétique (QdV-ND) a été évalué comme un critère secondaire. Le questionnaire sur la QdV-ND de Norfolk (résultats déclarés par le patient) comprend des domaines relatifs aux petites fibres, aux grosses fibres, à la fonction nerveuse autonome, aux symptômes de polyneuropathie et aux activités de la vie quotidienne, le score total allant de - 4 à 136, où un score croissant indique une détérioration de la qualité de vie.

Les autres critères d'évaluation secondaires comprenaient la vitesse de marche (test de marche de 10 mètres), l'état nutritionnel (IMCm) et l'aptitude à accomplir les activités de la vie quotidienne et à

participer à la vie sociale (selon l'échelle d'incapacité globale de Rasch [R-ODS]), selon les déclarations des patients.

Le traitement par Amvuttra dans l'étude HELIOS-A a montré des améliorations statistiquement significatives de tous les critères d'évaluation (Tableau 2 et Figure 1) mesurés entre l'entrée dans l'étude et les 9^e et 18^e mois, par rapport au groupe placebo externe de l'étude APOLLO (tous $p < 0,0001$).

La réduction moyenne en pourcentage du taux de TTR jusqu'au 18^e mois était de 84,7 % pour le vutrisiran et de 80,6 % pour le patisiran. Le pourcentage de réduction des taux sériques de TTR dans le groupe vutrisiran était non inférieur (selon les critères prédéfinis) à celui du groupe patisiran au sein de l'étude jusqu'au 18^e mois, avec une différence médiane de 5,3 % (IC à 95 % : 1,2 %, 9,3 %).

Tableau 2 : Résumé des résultats d'efficacité clinique de l'étude HELIOS-A

Critère d'évaluation ^a	Référence, moyenne (E-T)		Évolution par rapport à la référence, moyenne des MC (ETM)		Amvuttra -placebo ^b Différence entre les traitements, moyenne des MC (IC à 95 %)	Valeur <i>p</i>
	Amvuttra N = 122	Placebo ^b N = 77	Amvuttra	Placebo ^b		
9 ^e mois						
mNIS+7 ^c	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	-2,2 (1,4)	14,8 (2,0)	-17,0 (-21,8 ; -12,2)	<i>p</i> < 0,0001
QdV-ND de Norfolk ^c	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-3,3 (1,7)	12,9 (2,2)	-16,2 (-21,7 ; -10,8)	<i>p</i> < 0,0001
Test de marche sur 10 mètres (m/s) ^d	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	0 (0,02)	-0,13 (0,03)	0,13 (0,07 ; 0,19)	<i>p</i> < 0,0001
18 ^e mois						
mNIS+7 ^c	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	-0,5 (1,6)	28,1 (2,3)	-28,5 (-34,0 ; -23,1)	<i>p</i> < 0,0001
QdV-ND de Norfolk ^c	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-1,2 (1,8)	19,8 (2,6)	-21,0 (-27,1 ; -14,9)	<i>p</i> < 0,0001
Test de marche sur 10 mètres (m/s) ^d	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	-0,02 (0,03)	-0,26 (0,04)	0,24 (0,15 ; 0,33)	<i>p</i> < 0,0001
IMCm ^e	1057,5 (233,8)	989,9 (214,2)	25,0 (9,5)	-115,7 (13,4)	140,7 (108,4 ; 172,9)	<i>p</i> < 0,0001
R-ODS ^f	34,1 (11,0)	29,8 (10,8)	-1,5 (0,6)	-9,9 (0,8)	8,4 (6,5 ; 10,4)	<i>p</i> < 0,0001

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; moyenne des MC = moyenne des moindres carrés ; IMCm = indice de masse corporelle modifié ; mNIS = modified Neuropathy Impairment Score ; (score de déficience neuropathique modifié) ; QoL-ND = Quality of Life - Diabetic Neuropathy (Qualité de vie – Neuropathie diabétique) ; E-T = écart type ; ETM = erreur type de la moyenne

^a Tous les critères d'évaluation du 9^e mois ont été analysés à l'aide de l'analyse de covariance (ANCOVA) avec la méthode d'imputation multiple (IM) et tous les critères d'évaluation du 18^e mois ont été analysés à l'aide du modèle à effets mixtes à mesures répétées (mixed effect model repeated measures, MMRM)

^b Groupe placebo externe de l'étude contrôlée randomisée APOLLO

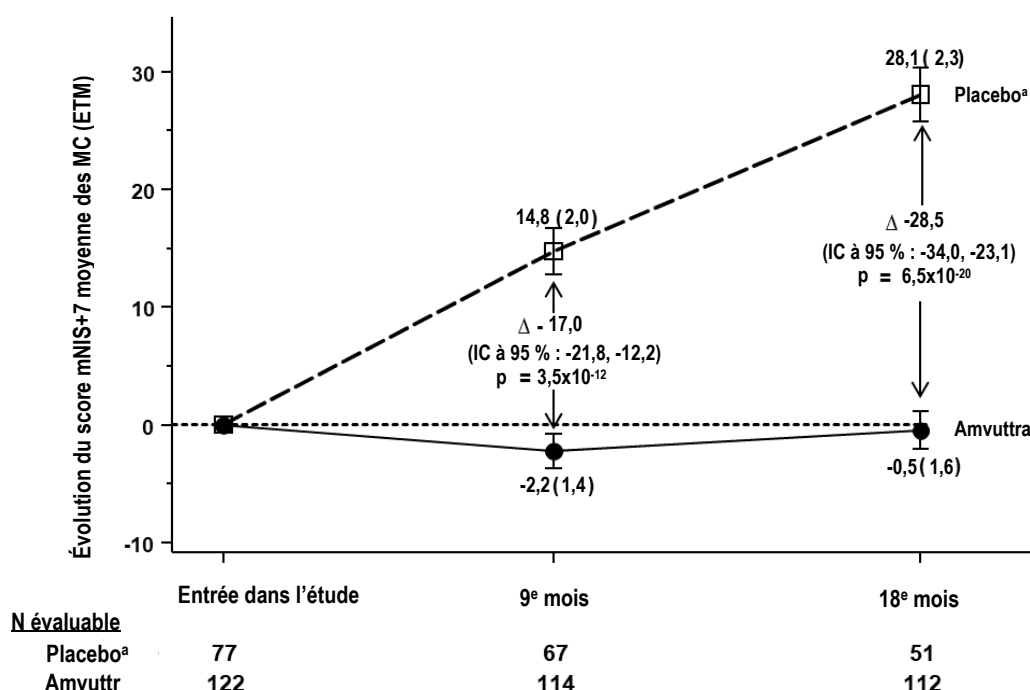
^c Un nombre moins élevé indique une déficience moindre/la présence de symptômes moins nombreux

^d Un nombre plus élevé indique une incapacité moindre/déficience moindre

^e IMCm : indice de masse corporelle (IMC ; kg/m²) multiplié par l'albumine sérique (g/L) ; un nombre plus élevé indique un meilleur état nutritionnel.

^f Un nombre plus élevé indique une incapacité moindre/déficience moindre.

Figure 1 : Évolution du score mNIS+7 par rapport à l'entrée dans l'étude (9^e et 18^e mois)



Une diminution du score mNIS+7 indique une amélioration

Δ indique la différence entre les groupes de traitement, représentée par la différence de moyenne des MC (IC à 95 %) pour AMVUTTRA - placebo externe.

Tous les critères d'évaluation du 9^e mois ont été analysés à l'aide de l'analyse de la covariance (ANCOVA) avec la méthode d'imputation multiple (IM) et tous les critères d'évaluation du 18^e mois ont été analysés à l'aide du modèle à effets mixtes à mesures répétées (MMRM)

^a Groupe placebo externe de l'étude contrôlée randomisée APOLLO

Par rapport au placebo, les patients recevant Amvuttra ont connu des bénéfices similaires au niveau du score total mNIS+7 et du questionnaire de qualité de vie QdV-ND de Norfolk aux 9^e et 18^e mois dans tous les sous-groupes, y compris pour l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'origine géographique, le score sur l'échelle de déficience neurologique NIS, le génotype V30M, la prise antérieure d'un stabilisateur de TTR, le stade de la maladie et les patients présentant ou non des critères prédéfinis d'atteinte cardiaque.

La fraction N-terminale du peptide natriurétique de type B (NT-proBNP) est un biomarqueur pronostique de dysfonction cardiaque. Les valeurs à l'entrée dans l'étude du NT-proBNP (moyenne géométrique) étaient de 273 ng/L et 531 ng/L chez les patients traités par Amvuttra et par le placebo, respectivement. Au 18^e mois, la moyenne géométrique des taux de NT-proBNP a diminué de 6 % chez les patients sous Amvuttra, alors qu'une augmentation de 96 % a été observée chez les patients sous placebo.

Les échocardiogrammes évalués de façon centralisée ont montré des modifications de l'épaisseur de la paroi du VG (différence de moyenne des MC : -0,18 mm [IC à 95 % : -0,74 ; 0,38]) et de la déformation longitudinale (différence de moyenne des MC : -0,4 % [IC à 95 % : -1,2 ; 0,4]) avec le traitement par Amvuttra par rapport au placebo.

Malgré les valeurs observées pour le NT-proBNP et l'épaisseur de la paroi du VG, un bénéfice clinique en ce qui concerne la cardiomyopathie reste à confirmer.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le vutrisiran dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique en cas d'amylose hATTR (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques d'Amvuttra ont été caractérisées en mesurant les concentrations plasmatiques et urinaires de vutrisiran.

Absorption

Après administration sous-cutanée, le vutrisiran est rapidement absorbé avec un temps jusqu'à la concentration plasmatique maximale (t_{max}) de 3,0 heures (intervalle : 2,0 à 6,5). Au schéma posologique recommandé de 25 mg une fois tous les 3 mois par voie sous-cutanée, les concentrations maximales moyennes (% coefficient de variation [% CV]) à l'état d'équilibre (C_{max}), et l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps entre 0 et 24 heures (ASC_{0-24}) étaient respectivement de 0,12 µg/mL (64,3 %), et 0,80 µg·h/mL (35,0 %). Il n'y a pas eu d'accumulation de vutrisiran dans le plasma après des administrations trimestrielles répétées.

Distribution

Le vutrisiran se lie à plus de 80 % aux protéines plasmatiques dans la plage de concentrations observées chez l'homme à la dose de 25 mg une fois tous les 3 mois par voie sous-cutanée. La liaison du vutrisiran aux protéines plasmatiques était dépendante de la concentration et diminuait avec l'augmentation des concentrations de vutrisiran (de 78 % à 0,5 µg/mL à 19 % à 50 µg/mL). L'estimation de la population pour le volume apparent de distribution du compartiment central (V_d/F) du vutrisiran chez l'homme était de 10,2 L (% d'erreur standard relative [RSE] = 5,71 %). Le vutrisiran est principalement distribué dans le foie après l'administration sous-cutanée.

Biotransformation

Le vutrisiran est métabolisé par des endonucléases et des exonucléases en courts fragments nucléotidiques de taille variable dans le foie. Il n'y a pas de métabolites majeurs circulant chez l'homme. Des études *in vitro* indiquent que le vutrisiran n'est pas métabolisé par les enzymes du CYP450.

Élimination

Après l'administration d'une dose unique de 25 mg par voie sous-cutanée, la clairance plasmatique apparente médiane était de 21,4 L/h (intervalle : 19,8 ; 30,0). La demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) médiane du vutrisiran était de 5,23 (intervalle : 2,24 ; 6,36) heures. Après l'administration d'une dose unique sous-cutanée de 5 à 300 mg, la fraction moyenne de substance active sous forme inchangée éliminée dans l'urine a varié de 15,4 à 25,4 % et la clairance rénale moyenne a varié de 4,45 à 5,74 L/h pour le vutrisiran.

Linéarité/non-linéarité

Après l'administration de doses sous-cutanées uniques comprises entre 5 et 300 mg, la C_{max} du vutrisiran s'est avérée proportionnelle à la dose, tandis que l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps à partir du moment de l'administration extrapolée à l'infini (ASC_{inf}) et l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps à partir du moment de l'administration jusqu'à la dernière concentration mesurable (ASC_{dern}) étaient légèrement plus que proportionnelles à la dose.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Des analyses pharmacocinétiques/pharmacodynamiques de population chez des sujets sains et des patients atteints d'amylose hATTR (n = 202) ont montré une relation dose-dépendante entre les concentrations hépatiques prédites de vutrisiran et les réductions du taux sérique de TTR. Les réductions médianes maximales, minimales et moyennes du taux de TTR prédites par le modèle à l'état d'équilibre étaient respectivement de 88 %, 86 % et 87 %, confirmant une variabilité minimale entre la C_{max} et la C_{min} pendant l'intervalle d'administration de 3 mois. L'analyse des covariables a indiqué une réduction similaire du taux de TTR chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée ou une insuffisance hépatique légère, ainsi que selon le sexe, l'origine ethnique, la prise antérieure de stabilisateurs de TTR, le génotype (V30M ou non V30M), l'âge et le poids.

Populations particulières

Sexe et origine ethnique

Les études cliniques n'ont pas permis d'identifier de différences significatives à l'état d'équilibre au niveau des paramètres pharmacocinétiques ou de la réduction du taux de TTR, en fonction du sexe ou de l'origine ethnique.

Patients âgés

Dans l'étude HELIOS-A, 46 patients (38 %) traités par vutrisiran étaient âgés de 65 ans ou plus et parmi ces patients, 7 (5,7 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Il n'y avait pas de différences significatives à l'état d'équilibre au niveau des paramètres pharmacocinétiques ou de la réduction du taux de TTR, entre les patients âgés de moins de 65 ans et ceux de 65 ans ou plus.

Insuffisance hépatique

Les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de population n'ont indiqué aucune incidence d'une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale $\leq 1 \times$ LSN et AST $> 1 \times$ LSN, ou bilirubine totale $> 1,0$ à $1,5 \times$ LSN et tout autre taux d'AST) sur l'exposition au vutrisiran ou la réduction du taux de TTR par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. Le vutrisiran n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Insuffisance rénale

Les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de population n'ont indiqué aucune incidence d'une insuffisance rénale légère ou modérée (TFGe ≥ 30 à < 90 mL/min/1,73 m²) sur l'exposition au vutrisiran ou la réduction du taux de TTR par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Le vutrisiran n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale au stade terminal.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie générale

L'administration sous-cutanée répétée une fois par mois de vutrisiran à ≥ 30 mg/kg chez le singe a produit les réductions durables attendues du taux de TTR circulant (jusqu'à 99 %) et de la vitamine A (jusqu'à 89 %) sans aucune toxicité apparente.

Après l'administration répétée d'une dose mensuelle pendant une période allant jusqu'à 6 mois chez le rat et 9 mois chez le singe, les modifications histologiques légères et cohérentes non défavorables dans le foie (hépatocytes, cellules de Kupffer), les reins (tubules rénaux), les ganglions lymphatiques et les sites d'injection (macrophages) ont reflété la distribution et l'accumulation principales du vutrisiran. Cependant, aucune toxicité n'a été identifiée pour une ASC plasmatique jusqu'à 1 000 et 3 000 fois plus élevée, normalisée à la dose trimestrielle et comparée à l'exposition anticipée à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH).

Génotoxicité / Carcinogénicité

Le vutrisiran n'a pas montré de potentiel génotoxique *in vitro* ou *in vivo*. Le vutrisiran n'a pas été cancérigène chez le rat et la souris mâle. Chez des souris femelles recevant le vutrisiran à la dose de 3, 9 ou 18 mg/kg une fois par mois, il a été observé une tendance dépendante de la dose statistiquement significative aux adénomes et carcinomes hépatocellulaires combinés, dont la pertinence chez l'homme n'est pas connue. Lorsque toutes les données toxicologiques sont prises en compte, le potentiel cancérigène du vutrisiran est considéré comme faible.

Toxicité pour la reproduction

Le vutrisiran n'est pas pharmacologiquement actif chez le rat et le lapin, ce qui limite la prédictivité de ces études. Néanmoins, une dose unique d'un orthologue du vutrisiran spécifique au rat n'a pas eu d'impact sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce dans une étude combinée chez le rat.

Des administrations sous-cutanées hebdomadaires de vutrisiran n'ont pas eu d'effet sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce à plus de 300 fois la DMRH normalisée. Dans une étude embryofœtale avec administration sous-cutanée quotidienne de vutrisiran chez des rates gravides, des effets indésirables sur le poids corporel maternel, la consommation alimentaire, l'augmentation des naissances prématurées et la perte post-implantation ont été observés avec une dose sans effet nocif observable (DSENO) maternelle de 10 mg/kg/jour qui était plus de 300 fois la DMRH normalisée de 0,005 mg/kg/jour. Sur la base d'une réduction défavorable du poids corporel et de variations squelettiques accrues des fœtus à ≥ 10 mg/kg/jour, la DSENO fœtale du vutrisiran était de 3 mg/kg/jour, soit 97 fois la DMRH normalisée.

Dans une étude sur le développement embryofœtal chez des lapines gravides, aucun effet indésirable sur le développement embryofœtal n'a été observé à ≤ 30 mg/kg/jour de vutrisiran, soit plus de 1900 fois la DMRH normalisée.

Dans une étude de développement pré-/post-natal, l'administration de vutrisiran par voie sous-cutanée tous les 6 jours n'a eu aucun effet sur la croissance et le développement de la progéniture avec une DSENO de 20 mg/kg, soit plus de 90 fois la DMRH normalisée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté
Phosphate disodique dihydraté
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Acide phosphorique (pour l'ajustement du pH).

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie (en verre de type I) avec une aiguille en acier inoxydable de 29 Gauge dotée d'un protège-aiguille.

Amvuttra est disponible dans des emballages contenant une seringue préremplie à usage unique.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1681/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 septembre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Amvuttra 25 mg solution injectable en seringue préremplie
vutrisiran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient du vutrisiran sodique correspondant à 25 mg de vutrisiran dans 0,5 mL de solution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide phosphorique, eau pour préparations injectables

Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 seringue préremplie

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée
À usage unique exclusivement

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C
Ne pas congeler

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1681/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Amvuttra

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

COUVERCLE DE LA BARQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Amvuttra 25 mg solution injectable en seringue préremplie
vutrisiran

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Alnylam Netherlands B.V

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Voie sous-cutanée
À usage unique exclusivement



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Amvuttra 25 mg injection
vutrisiran
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

25 mg/0,5 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Amvuttra 25 mg solution injectable en seringue préremplie vutrisiran

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce qu'Amvuttra et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Amvuttra
3. Comment Amvuttra est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Amvuttra
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Amvuttra et dans quels cas est-il utilisé

La substance active dans Amvuttra est le vutrisiran.

Dans quels cas Amvuttra est-il utilisé

Amvuttra est utilisé pour le traitement d'une maladie appelée « amylose héréditaire à TTR » ou « amylose hATTR ». Il s'agit d'une maladie héréditaire. L'amylose hATTR est causée par des problèmes au niveau d'une protéine de l'organisme appelée « transthyrétine » (TTR). Cette protéine produite principalement dans le foie transporte la vitamine A et d'autres substances dans l'organisme.

Chez les personnes atteintes de cette maladie, de petites fibres de protéine TTR s'agglomèrent entre elles pour former des dépôts « amyloïdes ». Les dépôts amyloïdes peuvent s'accumuler autour ou à l'intérieur des nerfs, du cœur et d'autres parties du corps, ce qui les empêche de fonctionner normalement. C'est ce qui est responsable des symptômes de cette maladie.

Comment Amvuttra agit

Amvuttra agit en diminuant la quantité de protéine TTR produite par le foie, ce qui signifie qu'il y a moins de protéine TTR dans le sang pour constituer des dépôts amyloïdes. Cela peut contribuer à réduire les effets de cette maladie.

Amvuttra n'est utilisé que chez l'adulte.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Amvuttra

Vous ne devez pas recevoir Amvuttra

- Si vous avez déjà eu une réaction allergique sévère au vutrisiran ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

En cas de doute, consultez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de recevoir ce médicament.

Avertissements et précautions

Diminution des taux de vitamine A dans le sang et suppléments de vitamine

Le traitement par Amvuttra diminue la quantité de vitamine A présente dans le sang.

Votre médecin vous demandera de prendre un supplément quotidien de vitamine A. Veuillez suivre la dose recommandée par votre médecin.

Les signes d'une carence en vitamine A peuvent inclure : problèmes de vision en particulier la nuit, yeux secs, vision trouble ou floue

- Si vous présentez des problèmes de vision ou d'autres problèmes oculaires lors de l'utilisation d'Amvuttra, parlez-en à votre médecin. Votre médecin pourra vous demander de consulter un ophtalmologue pour un examen.

Des taux de vitamine A trop élevés ou trop bas peuvent nuire au développement de l'enfant à naître. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent exclure toute grossesse avant de commencer un traitement par Amvuttra et utiliser une méthode de contraception efficace (voir rubrique « Grossesse, allaitement et contraception » ci-dessous).

- Les taux de vitamine A peuvent rester bas pendant plus de 12 mois après la dernière dose d'Amvuttra.
- Informez votre médecin si vous planifiez une grossesse. Votre médecin vous dira d'arrêter de prendre Amvuttra et la supplémentation en vitamine A. Votre médecin s'assurera également que vos taux de vitamine A sont revenus à la normale avant la tentative de conception.
- Informez votre médecin si vous présentez une grossesse non planifiée. Votre médecin vous dira d'arrêter de prendre Amvuttra. Pendant les 3 premiers mois de votre grossesse, le médecin peut vous dire d'arrêter la supplémentation en vitamine A. Pendant les 6 derniers mois de votre grossesse, le médecin peut vous dire de reprendre la supplémentation en vitamine A si vos taux de vitamine A dans le sang ne sont pas encore revenus à la normale, car il existe un risque augmenté de déficience en vitamine A pendant les 3 derniers mois de votre grossesse.

Enfants et adolescents

Amvuttra n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Amvuttra

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et contraception

Si vous êtes enceinte ou allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Vous ne devez pas utiliser Amvuttra si vous êtes enceinte.

Femmes en âge de procréer

Amvuttra réduira le taux de vitamine A dans votre sang et la vitamine A est primordiale pour le développement normal de l'enfant à naître (voir « Avertissements et précautions » ci-dessus).

- Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Amvuttra.
- Discutez avec votre médecin ou votre infirmier/ère des méthodes de contraception appropriées.
- Toute grossesse doit être exclue avant de démarrer le traitement par Amvuttra.
- Informez votre médecin si vous planifiez une grossesse ou si vous présentez une grossesse non planifiée. Votre médecin vous dira d'arrêter de prendre Amvuttra.

Allaitement

On ne sait pas si le vutrisiran est excrété dans le lait maternel. Votre médecin évaluera les bénéfices potentiels du traitement pour vous, par rapport aux risques de l'allaitement pour votre bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable qu'Amvuttra affecte l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Votre médecin vous dira si votre état vous permet de conduire des véhicules et d'utiliser des machines en toute sécurité.

Amvuttra contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par mL, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment Amvuttra est-il administré

Ce médicament vous sera administré par un médecin, un pharmacien ou un(e) infirmier/ère.

Quelle quantité d'Amvuttra est donnée

La dose recommandée est de 25 mg une fois tous les 3 mois.

Où l'injection est administrée

Amvuttra est administré sous forme d'injection sous la peau (« injection sous-cutanée ») dans le ventre (l'abdomen), le bras ou la cuisse.

Quelle est la durée d'utilisation d'Amvuttra

Votre médecin vous dira combien de temps vous devrez recevoir Amvuttra. N'arrêtez pas le traitement par Amvuttra à moins que votre médecin ne vous le demande.

Si vous recevez plus d'Amvuttra que vous n'auriez dû

Dans l'éventualité peu probable où vous en recevriez trop (surdosage), votre médecin contrôlera si vous présentez des effets indésirables.

Si vous omettez de recevoir votre dose d'Amvuttra

Si vous manquez un rendez-vous pour recevoir votre injection d'Amvuttra, contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère dès que possible pour prévoir de recevoir l'injection manquée.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquent : peut toucher plus d'1 personne sur 10

- Douleur dans les articulations
- Douleur dans les bras et les jambes

Fréquent : peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- Essoufflement
- Rougeur, douleur, démangeaisons, bleus ou chaleur à l'endroit où l'injection est administrée
- Des analyses de sang montrant l'augmentation d'une enzyme du foie appelée phosphatase alcaline

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Amvuttra

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette, le couvercle de la barquette et l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler.

Les médicaments ne doivent pas être éliminés avec les eaux usées ou les ordures ménagères. Votre professionnel de santé éliminera tous les médicaments qui ne sont plus utilisés. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Amvuttra

- La substance active est le vutrisiran.
Chaque seringue préremplie contient du vutrisiran sodique correspondant à 25 mg de vutrisiran dans 0,5 mL de solution.
- Les autres composants sont les suivants : dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium et eau pour préparations injectables. L'hydroxyde de sodium et l'acide phosphorique peuvent être utilisés pour ajuster le pH (voir « Amvuttra contient du sodium » à la rubrique 2).

Comment se présente Amvuttra et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament est une solution injectable (injection) limpide, incolore à jaune. Chaque boîte contient une seringue préremplie à usage unique.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Slovenija

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

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, Magyarország, Polska, Slovenská republika

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Amvuttra 25 mg solution injectable en seringue préremplie
vutrisiran

Les professionnels de santé doivent se reporter au résumé des caractéristiques du produit pour obtenir des informations complètes sur la prescription.

Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'amylose.

Posologie

La dose recommandée est de 25 mg de vutrisiran administrés par injection sous-cutanée une fois tous les 3 mois.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, administrer Amvuttra dès que possible. Reprendre l'administration tous les 3 mois, à compter de la dernière dose administrée.

Mode d'administration

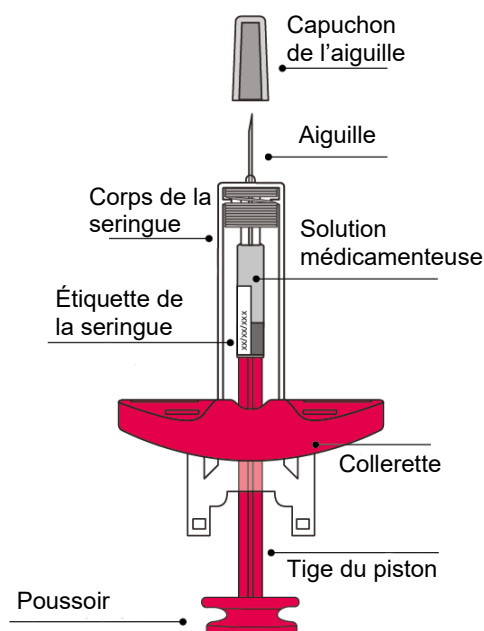
Amvuttra est destiné à un usage sous-cutané exclusivement et doit être administré par un professionnel de santé.

Avant l'administration, s'il est conservé au froid, laisser Amvuttra se réchauffer en laissant la boîte à température ambiante pendant environ 30 minutes.

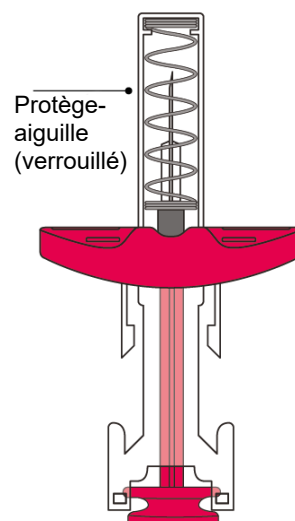
- Administrer l'injection sous-cutanée dans l'un des sites suivants : l'abdomen, les cuisses ou les bras. Ne pas injecter dans du tissu cicatriciel ou dans des zones rougies, enflammées ou gonflées.
- En cas d'injection dans l'abdomen, éviter la zone entourant le nombril.
- Chaque dose de 25 mg est administrée à l'aide d'une seringue préremplie unique. Chaque seringue préremplie est à usage unique exclusivement.

Comment se présente la seringue avant et après l'utilisation :

Avant l'utilisation



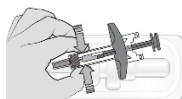
Après l'utilisation



1. Préparer la seringue

Si elle est conservée au froid, laisser la seringue se réchauffer à température ambiante pendant 30 minutes avant de l'utiliser.

Retirer la seringue de l'emballage en saisissant le corps de la seringue.



Ne pas toucher la tige du piston avant d'être prêt à injecter.

Amvuttra est une solution stérile, sans conservateur, limpide, incolore à jaune. Inspecter visuellement la solution. **Ne pas** utiliser si elle contient des particules ou si elle est trouble ou décolorée.

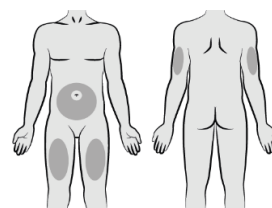
Vérifier ce qui suit :

- La seringue n'est pas endommagée, fissurée ou ne présente pas de fuite.
- Le capuchon de l'aiguille est fixé à la seringue.
- La date de péremption sur l'étiquette de la seringue.

Ne pas utiliser la seringue si vous constatez un quelconque problème lors du contrôle de la seringue.

2. Choisir le site d'injection

Choisir un site d'injection parmi les zones suivantes : l'abdomen, les cuisses ou les bras.



Éviter :

- La zone entourant le nombril.
- Le tissu cicatriciel ou les zones rouges, enflammées ou gonflées.

Nettoyer le site d'injection choisi.

3. Préparer l'injection

Tenir le corps de la seringue d'une main. De l'autre main, retirer bien droit le capuchon de l'aiguille et le jeter immédiatement. Il est normal de voir une goutte de liquide à l'extrémité de l'aiguille.



Ne pas toucher l'aiguille ni la laisser toucher une surface quelconque.

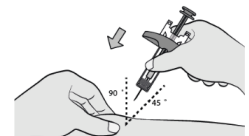
Ne pas remplacer le capuchon sur la seringue.

Ne pas utiliser la seringue si elle est tombée.

4. Effectuer l'injection

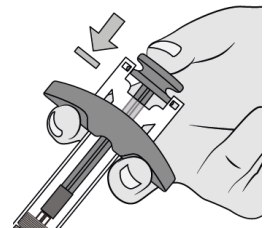
Pincer la zone nettoyée.

Insérer complètement l'aiguille dans la peau pincée à un angle de 45-90°.



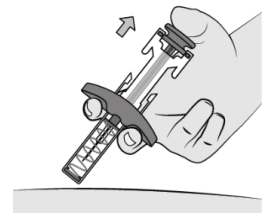
Injecter l'intégralité du médicament

Pousser la tige du piston aussi loin que possible pour administrer la dose et activer le protège-aiguille.



Relâcher la tige du piston de sorte que le protège-aiguille recouvre l'aiguille.

Ne pas bloquer le mouvement de la tige du piston.



5. Jeter la seringue

Jeter immédiatement la seringue usagée dans un récipient pour objets tranchants.