

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Amvuttra 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldte injektionssprøjte indeholder vutrisiran natrium svarende til 25 mg vutrisiran i 0,5 ml opløsning.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Klar, farveløs til gul opløsning (pH på ca. 7, osmolalitet 210 til 390 mOsm/kg).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Amvuttra er indiceret til behandling af hereditær transthyretin-medieret amyloidose (hATTR amyloidose) hos voksne patienter med polyneuropati, stadie 1 og 2.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal initieres under opsyn af en læge med erfaring i behandling af amyloidose. Behandling skal startes snarest muligt i sygdomsforløbet for at forebygge akkumulering af funktionsnedsættelser.

Dosering

Den anbefalede dosis Amvuttra er 25 mg administreret via subkutan injektion en gang hver 3. måned.

Et dagligt tilskud af vitamin A på cirka, men ikke overstigende, 2 500 IE til 3 000 IE vitamin A dagligt tilrådes hos patienter, som behandles med Amvuttra (se pkt. 4.4).

Beslutningen om at fortsætte behandlingen af de patienter, der har sygdomsprogression til polyneuropati i stadie 3, tages af lægen på baggrund af den samlede vurdering af fordele og risici.

Glemt dosis

Hvis en dosis glemmes, skal Amvuttra gives snarest muligt. Dosering skal genoptages hver 3. måned fra den senest administrerede dosis.

Særlige populationer

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (total bilirubin $\leq 1 \times$ øvre normalgrænse (ULN) og aspartat-aminotransferase (ASAT) $> 1 \times$ ULN, eller total bilirubin $> 1,0$ til $1,5 \times$ ULN og enhver ASAT). Vutrisiran er ikke blevet undersøgt hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion og bør kun anvendes til disse patienter, hvis den forventede kliniske fordel opvejer den mulige risiko (se pkt 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] ≥ 30 til < 90 ml/min/1,73 m²). Vutrisiran er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet og bør kun anvendes til disse patienter, hvis den forventede kliniske fordel opvejer den mulige risiko (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af Amvuttra hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Amvuttra er kun til subkutan anvendelse. Amvuttra skal administreres af en sundhedsperson.

Dette lægemiddel er klar til brug og kun til engangsbrug.

Inspicer opløsningen visuelt for partikler og misfarvning. Må ikke anvendes, hvis der er misfarvning eller partikler til stede.

Inden administration skal den fyldte injektionssprøjte, hvis opbevaret koldt, opvarmes ved at lade kartonen stå ved stuetemperatur i ca. 30 minutter.

- Den subkutane injektion skal administreres på et af følgende steder: maven, lårene eller overarmene. Amvuttra må ikke injiceres i arvæv eller områder, der er røde, betændte eller hævede.
- Ved injektion i maven skal området omkring navlen undgås.

4.3 Kontraindikationer

Alvorlig overfølsomhed (f.eks. anafylaksi) over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

A-vitaminmangel

Ved at reducere transthyretin (TTR) protein i serum, medfører behandling med Amvuttra en reduktion i vitamin A (retinol) niveauerne i serum (se pkt. 5.1). Serumkoncentrationerne af vitamin A under den nedre normalgrænse bør korrigeres, og eventuelle okulære symptomer eller tegn på A-vitaminmangel skal vurderes før iværksættelse af behandling med Amvuttra.

Patienter, som får Amvuttra, skal tage oralt tilskud med cirka, men ikke overstigende, 2 500 IE til 3 000 IE vitamin A dagligt for at reducere den potentielle risiko for okulær toksicitet på grund af A-vitaminmangel. Henvisning til oftalmologisk vurdering anbefales, hvis patienter udvikler okulære symptomer, der tyder på A-vitaminmangel, herunder nedsat nattesyn eller natteblindhed, vedvarende tørre øjne, øjenbetændelse, korneal inflammation eller -sår, korneal fortykkelse eller korneal perforering.

I graviditetens første 60 dage kan både for høje og for lave niveauer af vitamin A være forbundet med en forøget risiko for føtale misdannelser. Graviditet skal derfor kunne udelukkes før iværksættelse af behandling med Amvuttra, og fertile kvinder skal anvende sikker kontraception (se pkt. 4.6). Hvis en

kvinde ønsker at blive gravid, skal Amvuttra og tilskud af vitamin A seponeres og serumniveauerne af vitamin A skal monitoreres og være vendt tilbage til normal, før undfangelse forsøges. Serumniveauer af vitamin A kan være reduceret i mere end 12 måneder efter den sidste dosis Amvuttra.

I tilfælde af ikke-planlagt graviditet skal Amvuttra seponeres (se pkt. 4.6). Der kan ikke gives anbefalinger om, hvorvidt tilskud af vitamin A skal fortsættes eller seponeres under første trimester af en ikke-planlagt graviditet. Hvis tilskud med vitamin A fortsættes, må den daglige dosis ikke overstige 3 000 IE per dag på grund af manglen på data, der understøtter højere doser. Derefter skal tilskud af vitamin A på 2 500 IE til 3 000 IE per dag genoptages i andet og tredje trimester, hvis serumniveauer af vitamin A endnu ikke er vendt tilbage til det normale på grund af den forhøjede risiko for A-vitaminmangel i tredje trimester.

Det vides ikke om tilskud af vitamin A under graviditeten er tilstrækkelig til at forebygge A-vitaminmangel, hvis den gravide kvinde fortsætter med at få Amvuttra. Men øgning af tilskud af vitamin A til over 3 000 IE per dag justerer sandsynligvis ikke plasmaretinolniveauer på grund af Amvuttras virkningsmekanisme og kan være skadelig for moderen og fostret.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført kliniske studier af interaktioner. Vutrisiran forventes ikke at interagere med eller være påvirket af hæmmere eller induktorer af cytokrom P450-enzymen eller at modulere transportørernes aktivitet. Derfor forventes vutrisiran ikke at have nogen væsentlig klinisk interaktion med andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Behandling med Amvuttra reducerer serumniveauer af vitamin A. Både for høje og for lave niveauer af vitamin A kan være forbundet med en forøget risiko for føtale misdannelser. Derfor skal graviditet udelukkes inden iværksættelse af behandling, og fertile kvinder skal anvende sikker antikonception. Hvis en kvinde ønsker at blive gravid, skal Amvuttra og tilskud af vitamin A seponeres og serumniveauer af vitamin A skal monitoreres og være tilbage til normal inden undfangelse forsøges (se pkt. 4.4). Serumniveauer af vitamin A kan være reduceret i mere end 12 måneder efter sidste behandlingsdosis.

Graviditet

Der er ingen data om brugen af Amvuttra hos gravide kvinder. Dyrestudier har ikke været tilstrækkelige med hensyn til reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). På grund af en mulig teratogen risiko ved ubalancerede niveauer af vitamin A, må Amvuttra ikke anvendes under graviditet. Som sikkerhedsforanstaltning skal niveauer af vitamin A (se pkt. 4.4) og thyroideastimulerende hormon måles tidligt i graviditeten. Fosteret skal monitoreres tæt i tilfælde af en ikke-planlagt graviditet, navnlig i det første trimester.

Amning

Det vides ikke, om vutrisiran udskilles i human mælk. Der er utilstrækkelige oplysninger om udskillelsen af vutrisiran i animalsk mælk (se pkt. 5.3).

En beslutning om, hvorvidt amningen skal afbrydes, eller behandlingen med Amvuttra skal seponeres/undlades, skal tages efter afvejning af barnets fordele ved amning og behandlingens fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ingen data om virkningen af Amvuttra på human fertilitet. Dyreforsøg angav ingen påvirkning af fertilitet hos hverken hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Amvuttra påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

I løbet af behandlingsperioden i det kliniske forsøg HELIOS-A af 18 måneders varighed var de hyppigst forekommende bivirkninger rapporteret hos patienter behandlet med Amvuttra smerter i ekstremitet (15 %) og artralgi (11 %).

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger er angivet som MedDRA foretrukket term under MedDRA systemorganklasse (SOC) efter hyppighed. Hyppigheden af bivirkninger udtrykkes i henhold til de følgende kategorier:

- Meget almindelig ($\geq 1/10$)
- Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)

Tabel 1: Bivirkninger rapporteret for Amvuttra

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø ^a	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Meget almindelig
	Smerter i ekstremitet	Meget almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktion på injektionsstedet ^b	Almindelig
Undersøgelser	Forhøjet alkalisk phosphatase i blodet	Almindelig
^a Omfatter dyspnø, belastningsdyspnø og paroxystisk nokturn dyspnø ^b Rapporterede symptomer omfattede blå mærker, erytem, smerter, pruritus og varmekøbsfølelse. Reaktioner på injektionsstedet var lette, forbigående og førte ikke til behandlingsseponering		

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Immunogenicitet

I løbet af den 18 måneders behandlingsperiode i HELIOS-A udviklede 4 (3,3 %) af patienterne behandlet med Amvuttra antistoffer mod lægemidlet. Antistofniveauer mod lægemidlet var lave og forbigående uden bevis på en indvirkning på klinisk effekt, sikkerhed eller den farmakokinetiske eller farmakodynamiske profil af vutrisiran.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienten overvåges som lægeligt indikeret for eventuelle tegn eller symptomer på bivirkninger og symptomatisk behandling påbegyndes derefter som relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler med virkning på nervesystemet, ATC-kode: N07XX18

Virkningsmekanisme

Amvuttra indeholder vutrisiran, en kemisk stabiliseret dobbelt-strengt lille interfererende ribonukleinsyre (siRNA), som er specifikt rettet mod variant- og vildtype transthyretin (TTR) budbringer-RNA (mRNA), som er kovalent bundet til en ligand indeholdende tre N-acetylgalactosamin (GalNAc)-rester, der muliggør levering af siRNA til hepatocytter.

Gennem en naturlig proces kaldet RNA-interferens (RNAi) forårsager vutrisiran katalytisk nedbrydning af TTR mRNA i leveren, hvilket resulterer i en reduktion af niveauerne af variant- og vildtype TTR-protein i serum.

Farmakodynamisk virkning

Gennemsnitlig serum TTR var reduceret så tidligt som dag 22 med gennemsnit nær ved steady state TTR-reduktion på 73 % ved uge 6. Med gentagen dosering med 25 mg én gang hver 3. måned var de gennemsnitlige reduktioner i serum TTR efter 9 og 18 måneders behandling hhv. 83 % og 88 %. Tilsvarende TTR-reduktioner blev observeret uanset genotype (V30M eller non-V30M), tidligere brug af TTR-stabilisator, vægt, køn, alder eller race.

Serum TTR er en bærer af retinol-bindende protein 4, som er den primære bærer af vitamin A i blodet. Amvuttra reducerede vitamin A-niveauer med en gennemsnitlig steady state -peak- og trough (*trough* = dalværdi) på hhv. 70 % og 63 % (se pkt. 4.4 og 4.5).

Klinisk virkning og sikkerhed

Effekten af Amvuttra blev undersøgt i et globalt, randomiseret, ikke-blindet, klinisk studie (HELIOS-A) hos voksne patienter med hATTR amyloidose med polyneuropati. Patienter blev randomiseret i et forhold på 3:1 til at få 25 mg Amvuttra (N=122) subkutant en gang hver 3. måned eller 0,3 mg/kg patisiran (N=42) intravenøst en gang hver 3. uge. Forsøgets behandlingsperiode blev udført over 18 måneder med to analyser ved måned 9 og måned 18. Syvoghalvfems procent (97 %) af patienterne behandlet med Amvuttra fuldførte mindst 18 måneder af den tildelte behandling (vutrisiran eller patisiran). Effektvurderinger blev baseret på en sammenligning af forsøgets vutrisiran-gruppen med en ekstern placebo-gruppe (placebogruppen i fase 3-studiet APOLLO), der bestod af en tilsvarende patientpopulation med hATTR amyloidose med polyneuropati. Vurdering af noninferioritet af serum TTR-reduktion blev baseret på sammenligning af vutrisiran-gruppen med forsøgets patisiran-arm.

For de patienter, der fik Amvuttra, var den mediane patientalder ved baseline 60 år (interval 34 til 80 år), 38 % var \geq 65 år, og 65 % af patienterne var mænd. Toogtyve (22) forskellige TTR-varianter var repræsenteret: V30M (44 %), T60A (13 %), E89Q (8 %), A97S (6 %), S50R (4 %), V122I (3 %), L58H (3 %) og andet (18 %). Tyve procent (20 %) af patienterne havde V30M-genotypen og tidlig symptomdebut ($<$ 50 år). Ved baseline havde 69 % af patienterne stadie 1 sygdom (upåvirket gangfunktion; let sensorisk, motorisk og autonom neuropati i underekstremiteterne), og 31 % havde stadie 2 sygdom (behøver hjælp til at gå; moderat svækkelse af underekstremiteter, overekstremiteter og overkrop). Der var ingen patienter med stadie 3 sygdom. Enogtres procent (61 %) af patienterne var

tidligere blevet behandlet med TTR-tetramerstabilisatorer. Ifølge New York Heart Association (NYHA) klassifikation af hjertesvigt havde 9 % af patienterne Klasse I og 35 % havde Klasse II. Treogtredive procent (33 %) af patienterne opfyldte prædefinerede kriterier for hjertebeskadigelse (tykkelse af venstre ventrikelvæg ≥ 13 mm ved baseline uden hypertension eller aortaklapygdom i anamnesen).

Det primære effektendepunkt var ændring fra baseline til 18 måneder i modificeret Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7). Endepunktet er et sammensat mål af motorisk, sensorisk og autonom neuropati, herunder vurderinger af motorisk styrke og reflekser, kvantitativ sensorisk testning, nerveledningsundersøgelser og ortostatisk hypotension med en score mellem 0 og 304 point, hvor en stigende score angiver tiltagende svækkelse.

Ændringen fra baseline til 18 måneder i Norfolk Quality of Life Diabetisk Neuropathy (QoL-DN) total score blev vurderet som et sekundært endepunkt. Norfolk QoL-DN-spørgeskemaet (patientrapporteret) inkluderer domæner relateret til funktionen af små og store nervefibre samt autonom nervefunktion, symptomer på polyneuropati og almindelige daglige aktiviteter med en total score mellem -4 og 136, hvor en stigende score angiver forværring af livskvalitet.

Andre sekundære endepunkter omfattede ganghastighed (10 meters gangtest), ernæringstilstand (mBMI) og patientrapporteret evne til at udføre daglige aktiviteter og social deltagelse (Rasch-Built Overall Disability Scale [R-ODS]).

Behandling med Amvuttra i studiet HELIOS-A påviste statistisk signifikant forbedring i alle endepunkter (tabel 2 og figur 1) målt fra baseline til måned 9 og 18 sammenlignet med den eksterne placebo-gruppe i studiet APOLLO (alle $p < 0,0001$).

Procentreduktionen for TTR beregnet som et gennemsnit over tid til og med måned 18 var 84,7 % for vutrisiran og 80,6 % for patisiran. Procentreduktionen i serum TTR-niveauer i vutrisiran-gruppen var ikke-inferior (i henhold til foruddefinerede kriterier) sammenlignet med studiets patisiran-gruppe til og med måned 18 med en median forskel på 5,3 % (95 % KI 1,2 %; 9,3 %).

Tabel 2: Resultater for klinisk effekt fra studiet HELIOS-A

Endepunkt ^a	Baseline, gennemsnit (SD)		Ændring fra baseline efter 18 måneder, LS gennemsnit (SEM)		Amvuttra – Placebo ^b Behandlings forskel, LS gennemsnit (95 % KI)	p-værdi
	Amvuttra N=122	Placebo ^b N=77	Amvuttra	Placebo ^b		
Måned 9						
mNIS+7 ^c	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	-2,2 (1,4)	14,8 (2,0)	-17,0 (-21,8; -12,2)	p < 0,0001
Norfolk QoL-DN ^c	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-3,3 (1,7)	12,9 (2,2)	-16,2 (-21,7; -10,8)	p < 0,0001
10-meters gangtest (m/sek) ^d	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	0 (0,02)	-0,13 (0,03)	0,13 (0,07; 0,19)	p < 0,0001
Måned 18						
mNIS+7 ^c	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	-0,5 (1,6)	28,1 (2,3)	-28,5 (-34,0; -23,1)	p < 0,0001
Norfolk QoL-DN ^c	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-1,2 (1,8)	19,8 (2,6)	-21,0 (-27,1; -14,9)	p < 0,0001
10-meters gangtest (m/sek) ^d	1,01 (0,37)	0,79 (0,32)	-0,02 (0,03)	-0,26 (0,04)	0,24 (0,15; 0,33)	p < 0,0001

Endepunkt ^a	Baseline, gennemsnit (SD)		Ændring fra baseline efter 18 måneder, LS gennemsnit (SEM)		Amvuttra – Placebo ^b Behandlings forskel, LS gennemsnit (95 % KI)	p-værdi
	Amvuttra N=122	Placebo ^b N=77	Amvuttra	Placebo ^b		
mBMI ^d	1057,5 (233,8)	989,9 (214,2)	25,0 (9,5)	-115,7 (13,4)	140,7 (108,4; 172,9)	p < 0,0001
R-ODS ^f	34,1 (11,0)	29,8 (10,8)	-1,5 (0,6)	-9,9 (0,8)	8,4 (6,5; 10,4)	p < 0,0001

AgrForkortelser: KI=konfidensinterval; LS mean=mindste kvadraters middelværdi; mBMI=modificeret kropsmasseindeks; mNIS=modificeret neuropatisk funktionsnedsættelsesscore; QoL-DN=Livskvalitet – diabetisk neuropati; SD=standardafvigelse; SEM=standardfejlen på middelværdien

^aAlle endepunkter ved måned 9 analyseret ved brug af kovarians (ANCOVA) med multipel impute (MI) og alle ved måned 18 analyseret ved brug af mixed-effect model repeated measures (MMRM)-metoden.

^bEkstern placebo gruppe fra det randomiserede, kontrollerede forsøg, APOLLO

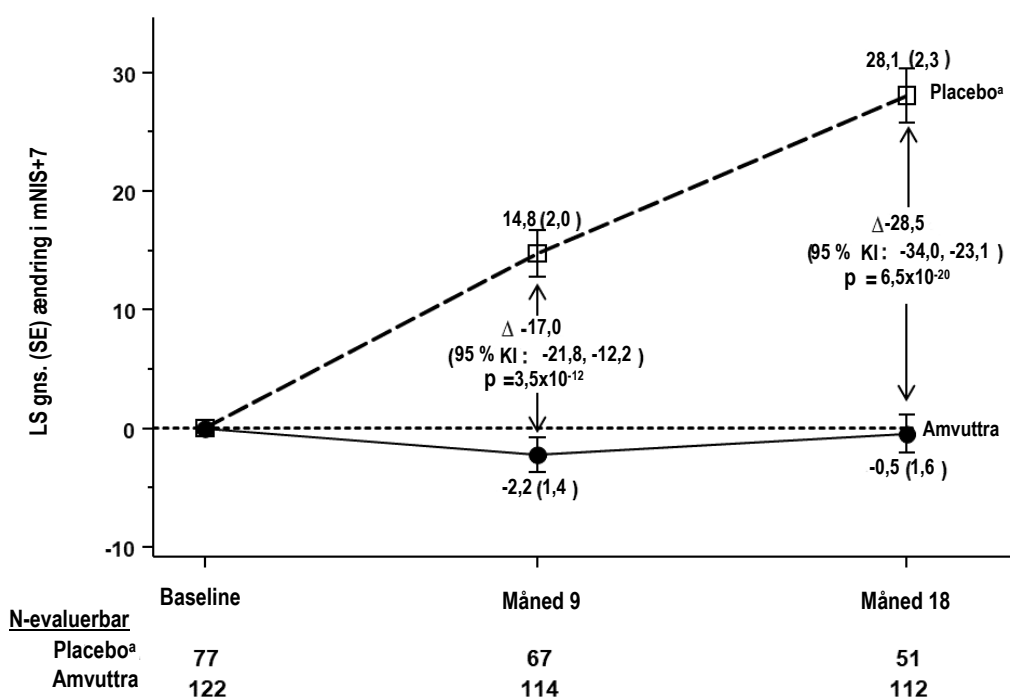
^cEt lavere tal angiver mindre svækkelse/færre symptomer

^dEt højere tal angiver mindre invaliditet/mindre svækkelse

^emBMI: kropsmasseindeks (BMI; kg/m²) ganget med serumalbumin (g/l); et højere tal angiver bedre ernæringstilstand.

^fEt højere tal angiver mindre invaliditet/mindre svækkelse.

Figur 1: Ændring i mNIS+7 fra baseline (måned 9 og måned 18)



Et fald i mNIS+7 indikerer forbedring

Δ indikerer behandlingsforskelle mellem grupper, vist som LS gennemsnitsforskellen (95 % KI) for AMVUTTRA – ekstern placebo

Alle endepunkter ved måned 9 analyseret ved brug af kovarians (ANCOVA) med multipel imputationsmetode (MI) og alle ved måned 18 analyseret ved brug af mixed-effect model repeated measures (MMRM)-metoden.

^a Ekstern placebo gruppe fra det randomiserede, kontrollerede studie, APOLLO

Patienter, som fik Amvuttra, oplevede tilsvarende fordele i forhold til placebo i mNIS+7 og Norfolk QoL-DN total score ved måned 9 og måned 18 på tværs af alle undergrupper, herunder alder, køn, race, region, NIS-score, V30M-genotypestatus, tidligere anvendelse af TTR-stabilisator, sygdomsstadie og patienter med eller uden prædefinerede kriterier for hjertepåvirkning.

N-terminal pro B-type natriuretisk peptid (NT-proBNP), en prognostisk biomarkør for hjertedysfunktion. NT-proBNP ved *baseline* (geometrisk gennemsnit) var 273 ng/l og 531 ng/l hos patienter behandlet med henholdsvis Amvuttra og placebo. Ved måned 18 faldt de geometriske gennemsnitlige NT-proBNP-niveauer med 6 % hos Amvuttra-patienter, mens der var en stigning på 96 % hos placebo-patienter.

Centralt vurderede ekkokardiogrammer viste ændringer i tykkelsen af venstre ventrikelvæg (LS gennemsnitlig forskel: -0,18 mm [95 % KI -0,74; -0,38]) og longitudinel belastning (LS gennemsnitlig forskel: -0,4 % [95 % KI -1,2; 0,4]) med Amvuttra-behandling i forhold til placebo.

På trods af de observerede værdier for NT-proBNP og tykkelse af venstre ventrikelvæg, en klinisk fordel med hensyn til myokardiopati skal stadig bekræftes.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med vutrisiran i alle undergrupper af den pædiatriske population med hATTR amyloidose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske egenskaber af Amvuttra blev karakteriseret ved at måle plasma- og urinkoncentrationerne af vutrisiran.

Absorption

Efter subkutan administration absorberes vutrisiran hurtigt med en tid til maksimal plasmakoncentration (t_{\max}) på 3,0 (interval: 2,0 til 6,5) timer. Ved det anbefalede doseringsregime på 25 mg hver 3. måned subkutan var den gennemsnitlige (% variationskoefficient [%CV]) steady-state peakkoncentration (C_{\max}) og arealet under koncentrationstidskurven fra 0 til 24 timer (AUC_{0-24}) hhv. 0,12 µg/ml (64,3 %) og 0,80 µg·t/ml (35,0 %). Der var ingen akkumulering af vutrisiran i plasma efter gentagen kvartalsvis dosering.

Fordeling

Mere end 80 % af vutrisiran er bundet til plasmaprotein over koncentrationsintervallet observeret hos mennesker ved dosis på 25 mg en gang hver 3. måned subkutan. Vutrisirans plasmaproteinbinding var koncentrationsafhængig og faldt med stigende vutrisiran-koncentrationer (fra 78 % ved 0,5 µg/ml til 19 % ved 50 µg/ml). Populationsestimatet for vutrisirans tilsyneladende fordelingsvolumen i det centrale kompartment (V_d/F) hos mennesker var 10,2 l (% relativ middelfvigelse [RSE]=5,71 %). Vutrisiran fordeles primært til leveren efter subkutan dosering.

Biotransformation

Vutrisiran metaboliseres af endo- og exonucleaser til korte nukleotidfragmenter med forskellige længder i leveren. Der var ingen større cirkulerende metabolitter hos mennesker. In vitro-studier indikerer, at vutrisiran ikke metaboliseres af CYP450-enzymet.

Elimination

Efter en enkelt subkutan dosis på 25 mg var den mediane tilsyneladende plasmaclearance 21,4 (interval: 19,8; 30,0) l/t. Vutrisirans mediane terminale halveringstid ($t_{1/2}$) var 5,23 (interval: 2,24; 6,36) timer. Efter en enkelt subkutan dosis på 5 til 300 mg lå den gennemsnitlige fraktion af uændret aktivt stof elimineret i urin i området fra 15,4 til 25,4 %, og den gennemsnitlige nyreclearance lå i området fra 4,45 til 5,74 l/t for vutrisiran.

Linearitet/non-linearitet

Efter enkelte subkutane doser over dosisintervallet 5 til 300 mg viste vutrisiran C_{\max} at være dosisproportional, mens arealet under kurven fra tidspunktet for dosering ekstrapolerede til uendelighed (AUC_{inf}), og arealet under kurven fra tidspunktet for dosering til den sidste målbare koncentration (AUC_{last}) var lidt mere end dosisproportional.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Populationsfarmakokinetiske/-farmakodynamiske analyser hos raske forsøgspersoner og patienter med hATTR amyloidose (n=202) viste et dosisafhængigt forhold mellem forventede vutrisiran-leverkoncentrationer og reduktioner i serum TTR. De iht. modellen forventede mediane steady-state peak, trough og gennemsnitlige TTR-reduktioner var hhv. 88 %, 86 % og 87 %, hvilket bekræftede minimal peak-til-trough variabilitet på tværs af det 3-måneders doseringsinterval. Kovariansanalyse indikerede tilsvarende TTR-reduktion hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion eller let nedsat leverfunktion, samt efter køn, race, tidligere brug af TTR-stabilisatorer, genotype (V30M eller non-V30M), alder og vægt.

Særlige populationer

Køn og race

Kliniske studier identificerede ikke signifikante forskelle i farmakokinetiske parametre eller TTR-reduktion ved steady-state i henhold til køn eller race.

Ældre patienter

I studiet HELIOS-A var 46 (38 %) af patienterne behandlet med vutrisiran ≥ 65 år og ud af dem var 7 (5,7 %) af patienterne ≥ 75 år. Der var ingen signifikante forskelle i farmakokinetiske parametre eller reduktion i TTR ved steady-state mellem patienter < 65 år og ≥ 65 år.

Nedsat leverfunktion

Populationsfarmakokinetik og farmakodynamiske analyser angav ingen effekt af let nedsat leverfunktion (total bilirubin $\leq 1 \times \text{ULN}$ og ASAT $> 1 \times \text{ULN}$, eller total bilirubin $> 1,0$ til $1,5 \times \text{ULN}$ og enhver ASAT) på eksponering for vutrisiran eller reduktion i TTR sammenlignet med patienter med normal leverfunktion. Vutrisiran er ikke blevet undersøgt hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Populationsfarmakokinetiske og farmakodynamiske analyser angav ingen indvirkning af let eller moderat nedsat nyrefunktion ($\text{eGFR} \geq 30$ til $< 90 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) på eksponering for vutrisiran eller reduktion i TTR sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Vutrisiran er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Generel toksikologi

Gentagen subkutan administration en gang om måneden med vutrisiran ved $\geq 30 \text{ mg/kg}$ hos aber producerede de forventede vedvarende reduktioner i cirkulerende TTR (op til 99 %) og vitamin A (op til 89 %) uden nogen tilsyneladende toksikologiske fund.

Efter gentagen dosis en gang om måneden i op til 6 måneder hos rotter og 9 måneder hos aber afspejlede den primære fordeling og akkumulation af vutrisiran lette og ensartede ikke-alvorlige histologiske ændringer i lever (hepatocytter, Kupffer's stjerneceller), nyrer (nyretubuli), lymfekirtler og injektionssteder (makrofager). Der blev imidlertid ikke fundet nogen toksiciteter ved op til mere end 1 000 gange og 3 000 gange højere plasma AUC, når normaliseret til den kvartalsvise dosering og

sammenlignet med den forventede eksponering ved den maksimale anbefalede humane dosis [MRHD].

Genotoksicitet/Karcinogenicitet

Vutrisiran viste ikke genotoksisk potentiale *in vitro* og *in vivo*. Vutrisiran var ikke karcinogen hos rotter eller hos hanmus. Hos hunmus, der fik vutrisiran ved 3, 9 eller 18 mg/kg én gang om måneden, blev der observeret en statistisk signifikant dosisafhængig tendens til kombinerede hepatocellulære adenomer og karcinomer med ukendt relevans for mennesker. Vutrisirans karcinogene potentiale anses for at være lavt, hvis alle toksicitetsdata tages i betragtning.

Reproduktionstoksicitet

Vutrisiran er ikke farmakologisk aktivt hos rotter og kaniner, hvilket begrænser forudsigelsen af undersøgelserne. En enkelt dosis rottespecifik, ortolog vutrisiran påvirkede dog ikke fertiliteten og tidlig fosterudvikling i et kombineret studie med rotter.

Ugentlige subkutane administrationer af vutrisiran påvirkede ikke fertiliteten og tidlig forsterudvikling ved mere end 300 gange den normaliserede MRHD. I et embryo-føtal studie med daglig subkutan vutrisiran-administration hos drægtige rotter blev der observeret bivirkninger i forbindelse med maternel legemsvægt, fødeindtagelse, øget præmatur fødsel og post-implantationstab med en maternel NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) på 10 mg/kg/dag, der var mere end 300 gange normaliseret MRHD på 0,005 mg/kg/dag. Baseret på en uønsket reduktion i fostervægten og øgede skeletafrigvelser på ≥ 10 mg/kg/dag var vutrisirans NOAEL hos fostret 3 mg/kg/dag, hvilket er 97 gange normaliseret MRHD.

I et embryo-føtal udviklingsstudie hos drægtige kaniner blev der ikke observeret bivirkninger på den embryo-føtale udvikling ved ≤ 30 mg/kg/dag vutrisiran, hvilket er mere end 1900 gange normaliseret MRHD.

I et prænatalt/postnatalt udviklingsstudie havde subkutan administration af vutrisiran hver 6. dag ingen indvirkning på afkommets vækst og udvikling med en NOAEL på 20 mg/kg, hvilket var mere end 90 gange normaliseret MRHD.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat
Dinatriumphosphatdihydrat
Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Phosphorsyre (til pH-justering).

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger kompatibilitetsstudier, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30 °C. Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Fylt injektionssprøjte (type 1 glas) med en 29 gauge kanyle i rustfrit stål med en kanyleskjold.

Amvuttra fås i pakker med en fyldt injektionssprøjte til engangsbrug.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1681/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15 september 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur,
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Amvuttra 25 mg opløsning til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
vutrisiran

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldte injektionssprøjte indeholder vutrisirannatrium svarende til 25 mg i 0,5 ml opløsning

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, natriumchlorid, natriumhydroxid, phosphorsyre, vand til injektionsvæsker

Se indlægssedlen for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Opløsning til injektionsvæske

1 fyldt injektionssprøjte

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug

Subkutan anvendelse

Kun til engangsbrug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30 °C

Må ikke nedfryses

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1681/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Amvuttra

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BAKKELÅG TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Amvuttra 25 mg opløsning til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
vutrisiran

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Alnylam Netherlands B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Subkutan anvendelse
Udelukkende til engangsbrug



MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET PÅ FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Amvuttra 25 mg injektionsvæske
vutrisiran
Subkutan

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

25 mg/0,5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Amvuttra 25 mg opløsning til injektionsvæske, fyldt injektionssprøjte vutrisiran

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i pkt. 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se pkt. 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Amvuttra
3. Sådan får du Amvuttra
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i Amvuttra er vutrisiran.

Anvendelse

Amvuttra anvendes til at behandle en sygdom kaldet hereditær ATTR (hATTR) amyloidose. Det er en arvelig sygdom. hATTR amyloidose er forårsaget af problemer med et protein i kroppen, som kaldes "transthyretin" (TTR). Proteinet fremstilles primært i leveren og bærer vitamin A og andre stoffer rundt i kroppen.

Hos personer med denne sygdom klumper små fibre af TTR-proteiner sig sammen og producerer aflejringer, som kaldes "amyloid". Amyloid kan ophobe sig omkring eller i nerverne, hjertet og andre steder i kroppen og forhindrer dem i at fungere normalt. Dette forårsager symptomerne på sygdommen.

Virkning

Amvuttra virker ved at reducere mængden af TTR-protein, som leveren fremstiller, hvilket betyder, at der er mindre TTR-protein i blodet, som kan danne amyloid. Dette kan hjælpe med at reducere effekterne af denne sygdom.

Amvuttra må kun bruges til voksne.

2. Det skal du vide, før du får Amvuttra

Du må ikke få Amvuttra:

- Hvis du nogensinde har haft en allergisk reaktion over for vutrisiran eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i pkt. 6).

Hvis du ikke er sikker, skal du tale med din læge, apoteket eller sygeplejerske, inden du får dette lægemiddel.

Advarsler og forsigtighedsregler

Nedsatte vitamin A-niveauer i blodet og vitamintilskud

Amvuttra nedsætter mængden af vitamin A i blodet.

Lægen vil bede dig tage et dagligt tilskud af vitamin A. Følg lægens anbefalinger angående vitamin A-dosis.

Tegn på A-vitaminmangel kan være: synsproblemer, især om natten, tørre øjne, sløret eller uklart syn.

- Hvis du bemærker en ændring i dit syn eller andre øjenproblemer, når du bruger Amvuttra, skal du tale med lægen. Lægen kan henvise dig til kontrol hos en øjenlæge, hvis det er nødvendigt.

Både for høje og for lave niveauer af vitamin A kan have en skadelig virkning på udviklingen af det ufødte barn. Kvinder i den fødedygtige alder skal derfor udelukke graviditet inden de starter behandlingen med Amvuttra og bruge sikker prævention (se nedenstående punkt "Graviditet, amning og prævention").

- Vitamin A-niveauer kan være lave i mere end 12 måneder efter den sidste dosis Amvuttra.
- Fortæl det til lægen, hvis du har planer om at blive gravid. Lægen vil beslutte, at du skal stoppe med at tage Amvuttra og tilskud af vitamin A. Lægen vil også sikre, at dit niveau af vitamin A er vendt tilbage til normal inden undfangelse forsøges.
- Fortæl det til lægen, hvis du har en ikke planlagt graviditet. Lægen vil beslutte, at du skal stoppe med at tage Amvuttra. I løbet af de første 3 måneder kan lægen beslutte, at du skal stoppe med at tage et tilskud af vitamin A. I løbet af de sidste 6 måneder af graviditeten kan din læge bede dig om at begynde at tage tilskud af vitamin A igen, hvis niveauerne af vitamin A i dit blod endnu ikke er normale, på grund af en øget risiko for mangel på vitamin A i graviditetens sidste 3 måneder.

Børn og unge

Amvuttra anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Amvuttra

Fortæl altid lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Graviditet, amning og prævention

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, inden du begynder tage dette lægemiddel.

Graviditet

Du bør ikke bruge Amvuttra, hvis du er gravid.

Kvinder i den fødedygtige alder

Amvuttra nedsætter mængden af vitamin A i blodet, og vitamin A er vigtigt for et ufødt barns normale udvikling (se ”Advarsler og forsigtighedsregler” ovenfor).

- Hvis du er kvinde og kan blive gravid, bør du anvende sikker prævention, mens du behandles med Amvuttra.
- Tal med lægen eller sygeplejersken om egnede præventionsmetoder.
- Graviditet skal udelukkes, inden behandlingen med Amvuttra påbegyndes.
- Fortæl det til lægen, hvis du planlægger at blive gravid, eller hvis du har en uplanlagt graviditet. Lægen vil bede dig om at stoppe med at tage Amvuttra.

Amning

Det vides ikke, om vutrisiran udskilles i modermælk. Lægen vil overveje de mulige fordele ved din behandling sammenlignet med risiciene ved at amme dit barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Amvuttra menes ikke eller kun i ubetydelig grad at påvirke din evne til at føre motorkøretøjer eller betjene maskiner. Din læge vil fortælle dig, om du sikkert kan føre motorkøretøj og betjene maskiner i din tilstand.

Amvuttra indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan vil du få Amvuttra

Du får lægemidlet af en læge, apotekspersonalet eller sygeplejerske.

Så meget Amvuttra vil du få

Den anbefalede dosis Amvuttra er 25 mg en gang hver 3. måned.

Hvor indgives injektionen

Amvuttra gives som injektion under huden (’subkutan injektion’) i maveområdet, overarm eller lår.

Så længe skal Amvuttra bruges

Din læge vil fortælle dig, hvor længe du skal have Amvuttra. Stop ikke behandling med Amvuttra, med mindre din læge instruerer dig derom.

Hvis du har fået for meget Amvuttra

I det usandsynlige tilfælde, at du får for meget Amvuttra (en overdosis), vil lægen eller sygeplejersken kontrollere dig for bivirkninger.

Hvis du har glemt at få din dosis Amvuttra

Hvis du ikke kommer til et besøg/en aftale, hvor du skal gives Amvuttra, skal du kontakte lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken snarest muligt for at aftale et nyt besøg til at få den glemte injektion.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får nogen af følgende bivirkninger:

Meget almindelig: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- Ledsmerter
- Smerter i arme og ben

Almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

- Åndenød
- Hudrødme, smerter, kløe, blå mærker eller varmek fornemmelse, hvor injektionen blev givet
- Blodprøver, der viser forhøjelse af leverenzymen kaldet alkalisk phosphatase

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten, trugets låg og pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares over 30 °C. Må ikke nedfryses.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden. Din læge eller sygeplejerske vil kassere medicinresterne.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Amvuttra indeholder

- Aktivt stof: vutrisiran
Hver fyldt injektionssprøjte indeholder vutrisirannatrium svarende til 25 mg vutrisiran i 0,5 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, natriumchlorid, og vand til injektionsvæsker. Natriumhydroxid og phosphorsyre kan anvendes til at justere pH (se "Amvuttra indeholder natrium" i punkt 2).

Udseende og pakningsstørrelser

Lægemidlet er en klar, farveløs til gullig opløsning til injektionsvæske (injektion). Hver pakke indeholder en fyldt injektionssprøjte til engangsbrug.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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@genesisspharmagroup.com

Malta

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

Hrvatska

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

Suomi/Finland

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

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, Magyarorszá, Polska, Slovenská republika

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Amvuttra 25 mg opløsning til injektionsvæske, fyldt injektionssprøjte
vutrisiran

Læger og sundhedspersonale skal læse produktresuméet for udførlige ordineringsoplysninger.

Dosering og administration

Behandlingen skal påbegyndes under tilsyn af en læge med kendskab til behandling af amyloidose.

Dosering

Den anbefalede dosis er 25 mg vutrisiran administreret som subkutan injektion en gang hver 3. måned.

Glemte dosis

Hvis en dosis glemmes, skal Amvuttra administreres snarest muligt. Genoptag dosering hver 3. måned fra den seneste administrerede dosis.

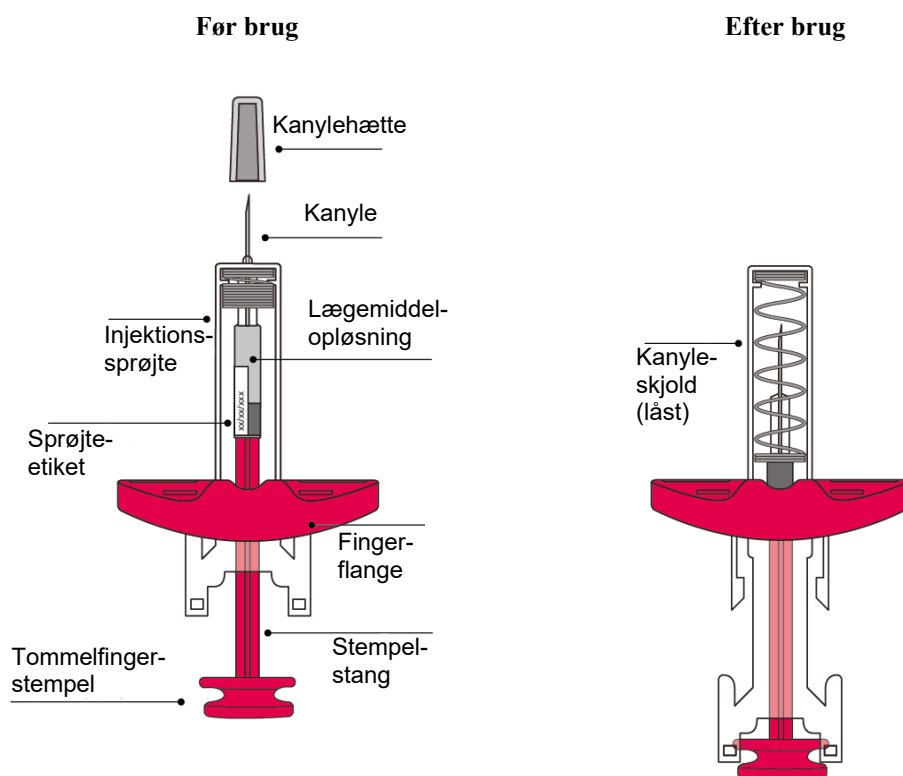
Administration

Amvuttra er udelukkende til subkutan anvendelse og skal administreres af sundhedspersonale.

Inden administration, hvis opbevaret koldt, skal Amvuttra opvarmes ved at lade kartonen stå ved stuetemperatur i ca. 30 minutter.

- Administrer den subkutane injektion på et af følgende steder: maven, lårene eller overarmene. Må ikke injiceres i arvæv eller områder, der er røde, betændte eller hævede.
- Hvis injiceret i maven, undgå området omkring navlen.
- Hver 25 mg dosis administreres med en enkelt fyldt injektionssprøjte. Hver fyldte injektionssprøjte er udelukkende til engangsbrug.

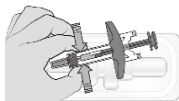
Sådan ser injektionssprøjten ud før og efter brug:



1. Klargør injektionssprøjten

Hvis opbevaret koldt, lad injektionssprøjten opvarme ved stuetemperatur i 30 minutter inden brug.

Tag injektionssprøjten ud af pakken ved at tage fat i injektionssprøjten cylinder.



Rør **ikke** ved stempelstangen, før du er klar til at injicere.

Amvuttra er en steril, klar, farveløs til gul opløsning uden konserveringsmiddel. Inspicer opløsningen visuelt. Må **ikke** anvendes, hvis den indeholder partikler, eller hvis den er tåget eller misfarvet.

Kontroller:

- At injektionssprøjten ikke er beskadiget, såsom revnet eller utæt.
- At kanylehætten er påsat injektionssprøjten.
- Udløbsdatoen på injektionssprøjten etiket.

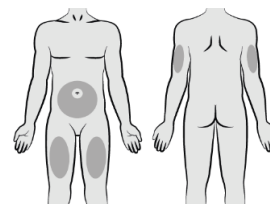
Anvend **ikke** injektionssprøjten, hvis der konstateres problemer, når injektionssprøjten kontrolleres.

2. Vælg injektionsstedet

Vælg et injektionssted fra de følgende områder: maven, lår eller overarme.

Undgå:

- Området omkring navlen.
- Arvæv eller områder, der er røde, betændte eller hævede.



Rengør det valgte injektionssted

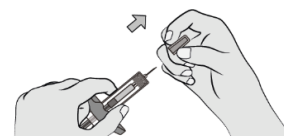
3. Klargør injektionen

Hold injektionssprøjten med den ene hånd. Træk kanylehætten af i en lige bevægelse med den anden hånd og kasser straks kanylehætten. Det er normalt at se en dråbe væske på spidsen af kanylen.

Rør **ikke** ved kanylen og lad den ikke berøre nogen flade.

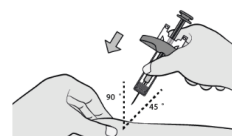
Sæt **ikke** hætten på injektionssprøjten igen.

Anvend **ikke** injektionssprøjten, hvis den tabes.



4. Administrer injektionen

Klem den rengjorte hud sammen.



Før kanylen helt ind i den sammenklemte hud i en vinkel på 45-90°.

Injicer alt lægemiddel

Skub stempelstangen så langt ned, som den kan komme for at administrere dosen og aktivere kanyleskjoldet.

Slip stempelstangen, så kanyleskjoldet kan dække kanylen.

Bloker **ikke** stempelstangens bevægelse.

5. Kasser injektionssprøjten

Kasser straks den brugte injektionssprøjte i en kanylebeholder.

