

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Amvuttra 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži vutrisirannatrij u količini koja odgovara 25 mg vutrisirana u otopini od 0,5 ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Prozirna, bezbojna do žuta otopina (pH vrijednost približno 7; osmolalnost od 210 do 390 mOsm/kg).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Amvuttra indiciran je za liječenje nasljedne transtiretinske amiloidoze (hATTR amiloidoza) u odraslih bolesnika s 1. ili 2. stadijem polineuropatije.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju amiloidoze. Liječenje treba započeti u što ranijoj fazi bolesti kako bi se spriječila akumulacija onesposobljenosti.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Amvuttra je 25 mg primijenjena supkutanom injekcijom jednom svaka 3 mjeseca.

Bolesnicima koji se liječe lijekom Amvuttra savjetuje se nadomještanje vitamina A u dozi od približno 2500 IU do 3000 IU vitamina A dnevno, ali ne višoj (vidjeti dio 4.4).

Odluku o nastavku liječenja onih bolesnika čija bolest progredira do 3. stadija polineuropatije treba donijeti liječnik po vlastitom nahođenju na osnovi ukupne procjene koristi i rizika.

Propuštena doza

U slučaju propuštene doze, lijek Amvuttra treba primijeniti što je prije moguće. Doziranje treba provoditi svaka 3 mjeseca od posljednje primijenjene doze.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin $\leq 1 \times$ gornja granica normale (GGN) i aspartat aminotransferaza (AST) $> 1 \times$ GGN, ili ukupni bilirubin $> 1,0$ do $1,5 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a). Vutrisiran nije ispitan u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre i smije se primjenjivati u tih bolesnika samo kad očekivana klinička korist nadmašuje potencijalni rizik (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] ≥ 30 do < 90 ml/min/1,73 m²). Vutrisiran nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti i smije se primjenjivati u tih bolesnika samo kad očekivana klinička korist nadmašuje potencijalni rizik (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Amvuttra u djece ili adolescenata u dobi od < 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lijek Amvuttra namijenjen je samo za supkutanu primjenu. Lijek Amvuttra treba primijeniti zdravstveni radnik.

Ovaj je lijek spreman za uporabu i namijenjen samo za jednokratnu primjenu.

Potrebno je vizualno pregledati otopinu radi prisutnosti čestica i promjene boje. Lijek se ne smije koristiti ako je otopina promijenila boju ili su prisutne čestice.

Prije primjene, ako se čuva na hladnom, napunjenu štrcaljku treba zagrijati tako da se kutija ostavi na sobnoj temperaturi oko 30 minuta.

- Supkutanu injekciju treba primijeniti na jedno od sljedećih mjesta: abdomen, bedra ili nadlaktice. Lijek Amvuttra ne smije se ubrizgavati u tkivo s ožiljcima ili područja koja su crvena, upaljena ili natečena.
- Prilikom ubrizgavanja u abdomen treba izbjegavati područje oko pupka.

4.3 Kontraindikacije

Teška preosjetljivost (npr. anafilaksija) na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nedostatak vitamina A

Zbog smanjenja proteina transtiretina (TTR) u serumu, liječenje lijekom Amvuttra uzrokuje smanjenje razine vitamina A (retinola) u serumu (vidjeti dio 5.1). Prije početka liječenja lijekom Amvuttra potrebno je korigirati razinu vitamina A u serumu ako je ispod donje granice normalnih vrijednosti i procijeniti bilo kakve očne simptome ili znakove nastale zbog nedostatka vitamina A.

Bolesnici koji se liječe lijekom Amvuttra moraju uzimati peroralni nadomjestak vitamina A u dozi od približno 2500 IU do 3000 IU dnevno, ali ne višoj, kako bi smanjili potencijalni rizik od pojave očnih simptoma zbog nedostatka vitamina A. Preporučuje se oftalmološki pregled ako se u bolesnika razviju očni simptomi koji upućuju na nedostatak vitamina A, uključujući smanjen noćni vid ili noćno sljepilo, perzistirajuću suhoću očiju, upalu očiju, upalu ili ulceraciju rožnice, zadebljanje rožnice ili perforaciju rožnice.

Tijekom prvih 60 dana trudnoće previsoka ili preniska razina vitamina A može biti povezana s povećanim rizikom od fetalne malformacije. Stoga je potrebno isključiti mogućnost trudnoće prije započinjanja liječenja lijekom Amvuttra te žene reproduktivnog potencijala moraju koristiti učinkovitu kontracepciju (vidjeti dio 4.6). Ako žena planira zatrudnjeti, potrebno je prekinuti liječenje lijekom Amvuttra i nadomještanje vitamina A te pratiti razinu vitamina A u serumu koja se mora vratiti u okvire normalnih vrijednosti prije pokušaja začeća. Razine vitamina A u serumu mogu ostati smanjene dulje od 12 mjeseci nakon zadnje doze lijeka Amvuttra.

U slučaju neplanirane trudnoće, liječenje lijekom Amvuttra treba prekinuti (vidjeti dio 4.6). Nije moguće dati preporuke za nastavak ili prekid nadomještanja vitamina A tijekom prvog tromjesečja neplanirane trudnoće. Ako se nadomještanje vitamina A nastavi, dnevna doza ne smije premašiti 3000 IU vitamina A dnevno, zbog nedostatka podataka koji bi podupirali veće doze. Ako se razina vitamina A u serumu još nije vratila na normalne vrijednosti, potrebno je nastaviti s nadomještanjem vitamina A u dozi od 2500 IU do 3000 IU dnevno u drugom i trećem tromjesečju zbog povećanog rizika od nedostatka vitamina A u trećem tromjesečju.

Nije poznato hoće li nadomještanje vitamina A tijekom trudnoće biti dostatno za sprječavanje nedostatka vitamina A ako trudnica nastavi primati lijek Amvuttra. Međutim, povećanje doze nadomjeska vitamina A iznad 3000 IU dnevno tijekom trudnoće vjerojatno neće dovesti do korekcije razina retinola u plazmi zbog mehanizma djelovanja lijeka Amvuttra, a može biti štetno po majku i fetus.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po mililitru, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija. Ne očekuje se da će vutrisiran izazvati interakcije ili da će na vutrisiran utjecati inhibitori ili induktori enzima citokroma P450 niti da će modulirati djelovanje transportera. Stoga se ne očekuje da će vutrisiran imati klinički značajne interakcije s drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivnog potencijala

Liječenje lijekom Amvuttra smanjuje razinu vitamina A u serumu. I previsoka i preniska razina vitamina A može biti povezana s povećanim rizikom od fetalne malformacije. Zbog toga je potrebno isključiti mogućnost trudnoće prije započinjanja liječenja, a žene reproduktivnog potencijala moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju. Ako žena planira zatrudnjeti, liječenje lijekom Amvuttra i nadomještanje vitamina A treba prekinuti te pratiti razine vitamina A u serumu koje se moraju vratiti u okvire normalnih vrijednosti prije pokušaja začeća (vidjeti dio 4.4). Razine vitamina A u serumu mogu ostati smanjene dulje od 12 mjeseci nakon zadnje doze lijeka.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni lijeka Amvuttra u trudnica. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Zbog potencijalnog teratogenog rizika koji proizlazi iz neuravnotežene razine vitamina A, Amvuttra se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Kao mjeru opreza, razinu vitamina A (vidjeti dio 4.4) i razinu tireostimulirajućeg hormona potrebno je izmjeriti u ranoj trudnoći. Potrebno je pažljivo pratiti fetus, osobito tijekom prvog tromjesečja.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se vutrisiran u majčino mlijeko. Informacije o izlučivanju vutrisirana u mlijeko životinja su nedostatne (vidjeti dio 5.3).

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Amvuttra, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju lijeka Amvuttra na plodnost u ljudi. U ispitivanjima na životinjama nije zabilježen utjecaj na plodnost u mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Amvuttra ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom 18-mjesečnog razdoblja liječenja u ispitivanju HELIOS-A, najčešće nuspojave prijavljene u bolesnika koji su primali lijek Amvuttra bile su bol u ekstremitetu (15 %) i artralgija (11 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave se navode prema preporučenim pojmovima terminologije MedDRA u skladu s MedDRA-inom klasifikacijom organskih sustava (engl. *System Organ Class*, SOC). Učestalost nuspojava iskazana je u skladu sa sljedećim kategorijama:

- vrlo često ($\geq 1/10$)
- često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$).

Tablica 1: Nuspojave prijavljene za lijek Amvuttra

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Dispneja ^a	Često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgija	Vrlo često
	Bol u ekstremitetu	Vrlo često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Reakcija na mjestu primjene injekcije ^b	Često
Pretrage	Povišena razina alkalne fosfataze u krvi	Često
^a Uključuje dispneju, dispneju pri naporu i noćnu paroksizmalnu dispneju ^b Prijavljeni simptomi uključuju modrice, eritem, bol, svrbež i osjećaj topline. Reakcije na mjestu primjene injekcije bile su blage, prolazne i nisu dovele do trajnog prekida liječenja.		

Opis odabranih nuspojava

Imunogenost

Tijekom 18-mjesečnog razdoblja liječenja u ispitivanju HELIOS-A, u 4 (3,3 %) bolesnika liječena lijekom Amvuttra došlo je do pojave antitijela na lijek (engl. *anti-drug antibodies*, ADA). Titri antitijela na lijek bili su niski i prolazni te nije bilo dokaza da su utjecali na kliničku djelotvornost, sigurnost ili farmakokinetički ili farmakodinamički profil vutrisirana.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja preporučuje se pratiti bolesnika radi znakova ili simptoma nuspojava prema medicinskim indikacijama i osigurati primjenu odgovarajućeg simptomatskog liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi koji djeluju na živčani sustav; ATK oznaka: N07XX18

Mehanizam djelovanja

Amvuttra sadrži vutrisiran, kemijski stabiliziranu dvolančanu malu interferirajuću ribonukleinsku kiselinu (engl. *small interfering ribonucleic acid*, siRNA) koja specifično cilja transtiretinsku (*TTR*) glasničku RNA (mRNA) za sve varijante i divlji tip, i kovalentno je vezana za ligand koji sadrži tri *N*-acetilgalaktozaminska (GalNAc) ostatka radi dopremanja siRNA do hepatocita.

Putem prirodnog procesa koji se naziva RNA interferencija (RNAi) vutrisiran uzrokuje katalitičku razgradnju *TTR* mRNA u jetri, što dovodi do smanjenja razina varijanti i divljeg tipa proteina *TTR* u serumu.

Farmakodinamički učinci

Srednja vrijednost proteina *TTR* u serumu smanjena je već 22. dana, a srednja vrijednost smanjenja *TTR*-a gotovo u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 73 % do 6. tjedna. Uz ponovljeno doziranje od 25 mg svaka 3 mjeseca, srednje vrijednosti smanjenja proteina *TTR* u serumu nakon 9 i 18 mjeseci liječenja iznosile su 83 % odnosno 88 %. Slična smanjenja proteina *TTR* primijećena su neovisno o genotipu (V30M ili ne-V30M), ranijoj primjeni stabilizatora proteina *TTR*, tjelesnoj težini, spolu, dobi ili rasnoj pripadnosti.

Serumski *TTR* nositelj je retinol-vezujućeg proteina 4, koji je glavni nosač vitamina A u krvi. Lijek Amvuttra doveo je do smanjenja razine vitamina A, uz srednju vrijednost smanjenja vršne koncentracije i minimalne koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže od 70 % odnosno 63 % (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka Amvuttra ispitivana je u globalnom, randomiziranom otvorenom kliničkom ispitivanju (HELIOS-A) na odraslim bolesnicima s hATTR amiloidozom s polineuropatijom. Bolesnici su randomizirani u omjeru 3:1 da primaju 25 mg lijeka Amvuttra (N = 122) supkutanim putem jednom svaka 3 mjeseca ili 0,3 mg/kg patisirana (N = 42) intravenskim putem jednom svaka 3 tjedna. Razdoblje liječenja u ispitivanju trajalo je 18 mjeseci, uz provođenje dviju analiza u 9. mjesecu i 18. mjesecu. Devedeset sedam posto (97 %) bolesnika koji su primali lijek Amvuttra završilo je najmanje 18 mjeseci dodijeljenog liječenja (vutrisiranom ili patisiranom). Procjene djelotvornosti temeljile su se na usporedbi skupine u ispitivanju koja je primala vutrisiran s eksternom skupinom koja je primala placebo (skupinom koja je primala placebo u ispitivanju APOLLO faze 3) koju je sačinjavala slična populacija bolesnika s hATTR amiloidozom s polineuropatijom. Procjena

neinferiornosti smanjenja proteina TTR u serumu temeljila se na usporedbi skupine koja je primala vutrisiran sa skupinom koja je primala patisiran u ispitivanju.

Među bolesnicima koji su primali lijek Amvuttra, medijan dobi bolesnika na početku ispitivanja bio je 60 godina (raspon od 34 do 80 godina), 38 % bolesnika imalo je ≥ 65 godina, a 65 % bolesnika bili su muškarci. Bile su zastupljene 22 različite varijante TTR-a: V30M (44 %), T60A (13 %), E89Q (8 %), A97S (6 %), S50R (4 %), V122I (3 %), L58H (3 %) i ostalo (18 %). Dvadeset posto (20 %) bolesnika imalo je genotip V30M i ranu pojavu simptoma (< 50 godina). Na početku ispitivanja, 69 % bolesnika imalo je bolest 1. stadija (nenarušeni hod; blaga senzorna, motorička i autonomna neuropatija u donjim ekstremitetima), a 31 % imalo je bolest 2. stadija (potrebna pomoć pri hodu; umjereno narušena funkcija donjih ekstremiteta, gornjih ekstremiteta i trupa). Nijedan bolesnik nije imao bolest 3. stadija. Šezdeset jedan posto (61 %) bolesnika prethodno je primalo liječenje stabilizatorima TTR tetramera. Prema klasifikaciji zatajenja srca društva *New York Heart Association* (NYHA), 9 % bolesnika imalo je zatajenje srca 1. kategorije, a 35 % bolesnika zatajenje srca 2. kategorije. Trideset tri posto (33 %) bolesnika ispunilo je unaprijed definirane kriterije za zahvaćenost srca (debljina stijenke lijeve klijetke na početku ispitivanja od ≥ 13 mm bez anamneze hipertenzije ili bolesti aortnog zalistka).

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je promjena od početnih vrijednosti do 18. mjeseca u modificiranoj ocjeni neuropatološkog oštećenja +7 (engl. *modified Neuropathy Impairment Score*, mNIS+7). Ta je mjera ishoda kompozitna mjera motoričke, senzorne i autonomne neuropatije koja uključuje procjene motoričke snage, refleksa, kvantitativnog senzornog testiranja, ispitivanja provodljivosti živaca i posturalnog krvnog tlaka, s rezultatom u rasponu od 0 do 304 boda, s time da rastući rezultat upućuje na pogoršavanje oštećenja.

Sekundarna mjera ishoda bila je promjena od početne vrijednosti do 18. mjeseca u ukupnom rezultatu Norfolškog upitnika o kvaliteti života – dijabetička neuropatija (engl. *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy*, QoL-DN). Upitnik Norfolk QoL-DN (vlastita procjena bolesnika) sadrži domene koje se odnose na funkciju tankih i debelih živčanih vlakana te autonomnu živčanu funkciju, simptome polineuropatije i aktivnosti svakodnevnog života, s ukupnim rezultatom u rasponu od -4 do 136, pri čemu rastući rezultat upućuje na pogoršanje kvalitete života.

Ostale sekundarne mjere ishoda bile su brzina hoda (test hoda na 10 metara), status uhranjenosti (mBMI) i sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti i sudjelovanja u društvenim aktivnostima prema procjeni bolesnika (Ljestvica opće onesposobljenosti po Rasch-Builtu [engl. *Rasch-Built Overall Disability Scale*, R-ODS]).

Liječenje lijekom Amvuttra u ispitivanju HELIOS-A pokazalo je statistički značajna poboljšanja svih mjera ishoda (tablica 2 i slika 1) izmjerena od početka ispitivanja do 9. i 18. mjeseca, u usporedbi s eksternom skupinom iz ispitivanja APOLLO koja je primala placebo (sve vrijednosti $p < 0,0001$).

Vremenski uprosječno postotno smanjenje minimalne vrijednosti proteina TTR do 18. mjeseca iznosilo je 84,7 % za vutrisiran i 80,6 % za patisiran. Postotno smanjenje razina proteina TTR u serumu u skupini koja je primala vutrisiran bilo je neinferiorno (prema unaprijed definiranim kriterijima) skupini koja je primala patisiran u ispitivanju do 18. mjeseca, a medijan razlike iznosio je 5,3 % (95 %-tni CI 1,2 %; 9,3 %).

Tablica 2: Sažetak rezultata kliničke djelotvornosti iz ispitivanja HELIOS-A

Mjera ishoda ^a	Početna vrijednost, srednja vrijednost (SD)		Promjena od početne vrijednosti, srednja vrijednost LS (SEM)		Amvuttra - placebo ^b Razlika u liječenju, srednja vrijednost LS (95 %-tni CI)	p-vrijednost
	Amvuttra N = 122	Placebo ^b N = 77	Amvuttra	Placebo ^b		
9. mjesec						
mNIS+7 ^c	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	-2,2 (1,4)	14,8 (2,0)	-17,0 (-21,8; -12,2)	p < 0,0001
Norfolk QoL-DN ^c	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-3,3 (1,7)	12,9 (2,2)	-16,2 (-21,7; -10,8)	p < 0,0001
Test hoda na 10 metara (m/s) ^d	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	0 (0,02)	-0,13 (0,03)	0,13 (0,07; 0,19)	p < 0,0001
18. mjesec						
mNIS+7 ^c	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	-0,5 (1,6)	28,1 (2,3)	-28,5 (-34,0; -23,1)	p < 0,0001
Norfolk QoL-DN ^c	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-1,2 (1,8)	19,8 (2,6)	-21,0 (-27,1; -14,9)	p < 0,0001
Test hoda na 10 metara (m/s) ^d	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	-0,02 (0,03)	-0,26 (0,04)	0,24 (0,15; 0,33)	p < 0,0001
mBMI ^e	1057,5 (233,8)	989,9 (214,2)	25,0 (9,5)	-115,7 (13,4)	140,7 (108,4; 172,9)	p < 0,0001
R-ODS ^f	34,1 (11,0)	29,8 (10,8)	-1,5 (0,6)	-9,9 (0,8)	8,4 (6,5; 10,4)	p < 0,0001

Kratice: CI = interval pouzdanosti; srednja vrijednost LS = srednja vrijednost najmanjih kvadrata; mBMI = modificirani indeks tjelesne mase; mNIS = modificirana ocjena neuropatološkog oštećenja; QoL-DN = kvaliteta života – dijabetička neuropatija; SD = standardno odstupanje; SEM = standardna pogreška srednje vrijednosti

^a Sve mjere ishoda u 9. mjesecu analizirane su primjenom analize kovarijance (ANCOVA) metodom višestruke imputacije, a sve mjere ishoda u 18. mjesecu analizirane su primjenom mješovitog modela za ponovljena mjerenja (engl. *mixed-effect model for repeated measures*, MMRM).

^b Eksterna skupina koja je primala placebo u randomiziranom kontroliranom ispitivanju APOLLO.

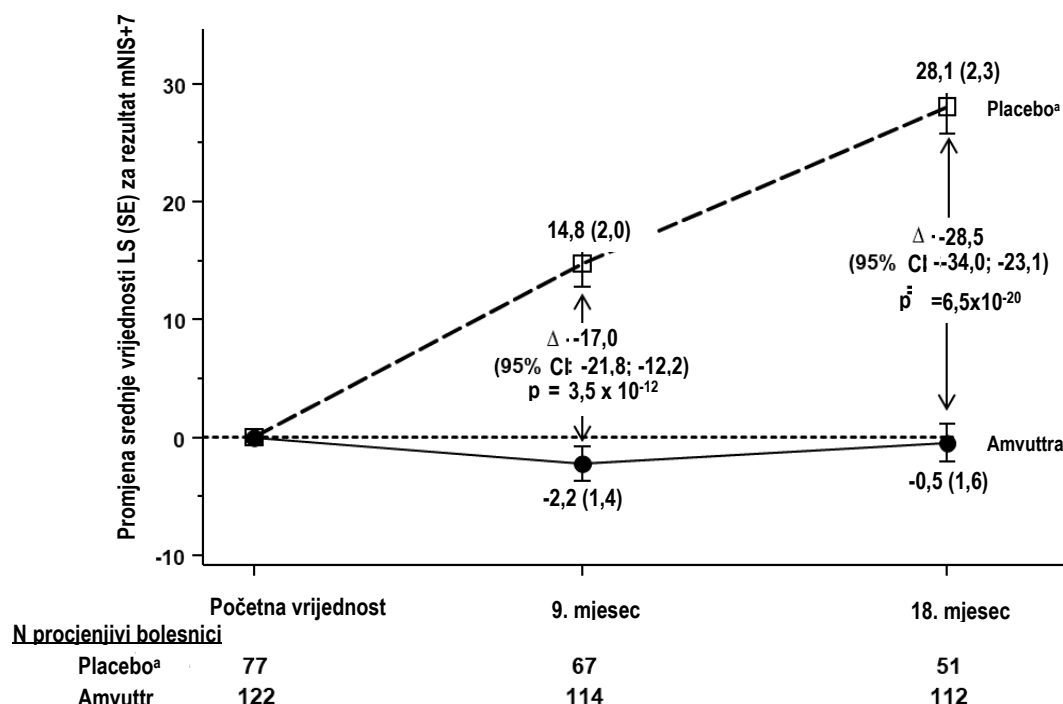
^c Manji broj označava manje oštećenje / manji broj simptoma.

^d Veći broj označava manju onesposobljenost / manje oštećenje.

^e mBMI: indeks tjelesne mase (BMI; kg/m²) pomnožen s vrijednošću albumina u serumu (g/l); veći broj označava bolji status uhranjenosti.

^f Veći broj označava manju onesposobljenost / manje oštećenja.

Slika 1: Promjena rezultata mNIS+7 od početne vrijednosti (9. mjesec i 18. mjesec)



Smanjenje rezultata mNIS+7 označava poboljšanje.

Δ označava razliku između terapijskih skupina, izraženu kao razliku u srednjoj vrijednosti LS (95 %-tni CI) za lijek AMVUTTRA – eksterni placebo

Sve mjere ishoda u 9. mjesecu analizirane su primjenom analize kovarijance (ANCOVA) metodom višestruke imputacije, a sve mjere ishoda u 18. mjesecu analizirane su primjenom mješovitog modela za ponovljena mjerenja (MMRM).

^a Eksterna skupina koja je primala placebo u randomiziranom kontroliranom ispitivanju APOLLO.

Bolesnici koji su primali lijek Amvuttra doživjeli su slične koristi u odnosu na placebo u ukupnom rezultatu mNIS+7 i Norfolk QoL-DN u 9. mjesecu i 18. mjesecu u svim podskupinama, uključujući dob, spol, rasu, područje, rezultat NIS, status genotipa V30M, prethodnu primjenu stabilizatora proteina TTR, stadij bolesti i bolesnike s prethodno utvrđenim kriterijima za zahvaćenost srca ili bez njih.

N-terminalni natrijuretički peptid prohormon-B tipa (NT-proBNP) prognostički je biomarker za srčanu disfunkciju. Početne vrijednosti NT-proBNP (geometrijska srednja vrijednost) bile su 273 ng/l i 531 ng/l u bolesnika koji su liječeni lijekom Amvuttra odnosno bolesnika koji su primali placebo. U 18. mjesecu geometrijska srednja vrijednost razina NT-proBNP-a smanjila se za 6 % u bolesnika koji su liječeni lijekom Amvuttra, dok je u bolesnika koji su primali placebo zabilježeno povećanje za 96 %.

Na središnje procijenjenim ehokardiogramima vidljive su razlike u debljini stijenke lijeve klijetke (razlika srednje vrijednosti LS: -0,18 mm [95 %-tni CI -0,74; 0,38]) i uzdužnom naprezanju (razlika srednje vrijednosti LS: -0,4 % [95 %-tni CI -1,2; 0,4]) kod primjene lijeka Amvuttra u odnosu na placebo.

Unatoč opaženim vrijednostima NT-proBNP-a i debljine stijenke lijeve klijetke, tek treba potvrditi kliničku korist u pogledu kardiomiopatije.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja vutrisirana u svim podskupinama pedijatrijske populacije s hATTR amiloidozom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva lijeka Amvuttra okarakterizirana su mjerenjem koncentracija vutrisirana u plazmi i urinu.

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene vutrisiran se brzo apsorbira uz vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi ($t_{\max}$) od 3,0 (raspon: od 2,0 do 6,5) sati. Uz preporučeni režim doziranja od 25 mg jednom svaka 3 mjeseca supkutanim putem, srednje vrijednosti (% koeficijenta varijacije [%CV]) vršnih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže ($C_{\max}$) i površine ispod krivulje odnosa koncentracije i vremena od 0 do 24 sata (AUC_{0-24}) iznosile su 0,12 $\mu\text{g/ml}$ (64,3 %) odnosno 0,80 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (35,0 %). Nije zabilježena akumulacija vutrisirana u plazmi nakon ponavljano doziranja svaka tri mjeseca.

Distribucija

Vutrisiran se vezuje za proteine plazme preko 80 % u rasponu koncentracija zabilježenom u ljudi pri dozi od 25 mg jednom svaka 3 mjeseca primijenjenoj supkutanim putem. Vezivanje vutrisirana za proteine plazme ovisilo je o koncentraciji i smanjivalo se s povećanjem koncentracija vutrisirana (sa 78 % pri 0,5 $\mu\text{g/ml}$ na 19 % pri 50 $\mu\text{g/ml}$). Populacijska procjena za prividni volumen distribucije u centralnom odjeljku (V_d/F) vutrisirana u ljudi iznosila je 10,2 l (% relativne standardne pogreške [RSE] = 5,71 %). Vutrisiran se prvenstveno distribuira u jetru nakon supkutane primjene.

Biotransformacija

Vutrisiran se metabolizira posredstvom endonukleaza i egzonukleaza u kratke fragmente nukleotida različitih veličina unutar jetre. U ljudi nisu zabilježeni značajni cirkulirajući metaboliti. *In vitro* ispitivanja ukazuju na to da se vutrisiran ne metabolizira posredstvom enzima CYP450.

Eliminacija

Nakon pojedinačne supkutane doze od 25 mg, medijan prividnog klirensa u plazmi iznosio je 21,4 (raspon: 19,8; 30,0) l/h. Medijan terminalnog poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$) vutrisirana iznosio je 5,23 (raspon: 2,24; 6,36) sata. Nakon pojedinačne supkutane doze od 5 do 300 mg, srednja vrijednost frakcije eliminirane djelatne tvari u nepromijenjenom stanju u urinu kretala se od 15,4 do 25,4 %, a srednja vrijednost bubrežnog klirensa kretala se od 4,45 do 5,74 l/h za vutrisiran.

Linearnost/nelinearnost

Nakon pojedinačnih supkutanih doza u rasponu doze od 5 do 300 mg, vrijednost $C_{\max}$ za vutrisiran pokazala se proporcionalna dozi, dok su površina ispod krivulje odnosa koncentracije i vremena od vremena doziranja ekstrapoliranog do beskonačnosti (AUC_{inf}) i površina ispod krivulje odnosa koncentracije i vremena od vremena doziranja do zadnje mjerljive koncentracije (AUC_{last}) bile nešto više nego proporcionalne dozi.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Analize populacijske farmakokinetike/farmakodinamike u zdravih ispitanika i bolesnika s hATTR amiloidozom ($n = 202$) pokazale su o dozi ovisan odnos između predviđenih koncentracija vutrisirana u jetri i smanjenja vrijednosti proteina TTR u serumu. Modelom predviđeni medijan smanjenja vršne vrijednosti u stanju dinamičke ravnoteže, minimalne i prosječne vrijednosti proteina TTR iznosio je 88 %, 86 % odnosno 87 %, što potvrđuje minimalnu varijabilnost od vršne do minimalne vrijednosti tijekom intervala doziranja svaka tri mjeseca. Analiza kovarijance pokazala je slično smanjenje proteina TTR u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ili

blagim oštećenjem funkcije jetre, kao i prema spolu, rasi, prethodnoj primjeni stabilizatora proteina TTR, genotipu (V30M ili ne-V30M), dobi i tjelesnoj težini.

Posebne populacije

Spol i rasa

Na temelju kliničkih ispitivanja nisu utvrđene značajne razlike u farmakokinetičkim parametrima u stanju dinamičke ravnoteže ili smanjenju proteina TTR prema spolu ili rasi.

Stariji bolesnici

U ispitivanju HELIOS-A, 46 (38 %) bolesnika liječenih vutrisiranom bilo je u dobi od ≥ 65 godina, a od tog broja 7 (5,7 %) bolesnika bilo je u dobi od ≥ 75 godina. Nije bilo značajnih razlika u farmakokinetičkim parametrima u stanju dinamičke ravnoteže ili smanjenju proteina TTR među bolesnicima u dobi od < 65 godina i bolesnika u dobi od ≥ 65 godina.

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju populacijskih farmakokinetičkih i farmakodinamičkih analiza utvrđeno je da blago oštećenje funkcije jetre (ukupni bilirubin $\leq 1 \times \text{GGN}$ i AST $> 1 \times \text{GGN}$, ili ukupni bilirubin $> 1,0$ do $1,5 \times \text{GGN}$ i bilo koja vrijednost AST-a) nema utjecaja na izloženost vutrisiranu ili smanjenje proteina TTR u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre. Vutrisiran nije ispitan u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Na temelju populacijskih farmakokinetičkih i farmakodinamičkih analiza utvrđeno je da blago ili umjereno oštećenje funkcije bubrega ($\text{eGFR} \geq 30$ do $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nema utjecaja na izloženost vutrisiranu ili smanjenje proteina TTR u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Vutrisiran nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ni završnim stadijem bubrežne bolesti.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Opća toksikologija

Ponavljana supkutana primjena vutrisirana u dozi od $\geq 30 \text{ mg/kg}$ jednom mjesečno u majmuna dovela je do očekivanih održanih smanjenja cirkulirajućeg proteina TTR (do 99 %) i vitamina A (do 89 %) bez vidljivih toksikoloških nalaza.

Nakon ponovljenog doziranja jednom mjesečno tijekom najviše 6 mjeseci u štakora i 9 mjeseci u majmuna, blage i dosljedne histološke promjene jetre (hepatociti, Kupfferove stanice) koje nisu bile štetne, bubrega (bubrežni tubuli), limfnih čvorova i promjene na mjestu ubrizgavanja injekcije (makrofagi) odražavale su glavnu distribuciju i akumulaciju vutrisirana. Međutim, nisu zabilježene toksičnosti pri više od 1000 i 3000 puta većoj vrijednosti AUC-a u plazmi, kada se normalizira na doziranje svaka tri mjeseca i u usporedbi s očekivanom izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi u ljudi [engl. *maximum recommended human dose*, MRHD].

Genotoksičnost/kancerogenost

Vutrisiran nije pokazao genotoksični potencijal *in vitro* i *in vivo*. Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena.

Reproduktivna toksičnost

Vutrisiran nije farmakološki aktivan u štakora i kunića, što ograničava prediktivnost ovih pretraga. Ipak, pojedinačna doza ortologa vutrisirana specifičnog za štakore nije utjecala na plodnost i rani razvoj embrija u kombiniranom ispitivanju na štakorima.

Supkutana primjena vutrisirana jednom tjedno nije utjecala na plodnost i rani razvoj embrija pri dozi preko 300 puta većoj od normaliziranog MRHD-a. U embriofetalnom ispitivanju sa svakodnevnom supkutanom primjenom vutrisirana u skotnih ženki štakora, štetni učinci na tjelesnu težinu, konzumiranje hrane, povećan prijevremeni okot i gubitak ploda nakon implantacije primijećeni su u ženki pri maternalnom NOAEL-u od 10 mg/kg na dan, što je preko 300 puta više od normaliziranog MRHD-a od 0,005 mg/kg na dan. Na osnovi štetnog smanjenja tjelesne težine fetusa i povećanih skeletnih varijacija pri dozi od ≥ 10 mg/kg na dan, fetalni NOAEL vutrisirana iznosio je 3 mg/kg na dan, što je 97 puta više od normaliziranog MRHD-a.

U ispitivanju embriofetalnog razvoja na skotnim ženkama kunića, nisu zabilježeni štetni učinci na embriofetalni razvoj pri dozi vutrisirana od ≤ 30 mg/kg/dan, koja je preko 1900 puta veća od normaliziranog MRHD-a.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja, supkutana primjena vutrisirana svakih šest dana nije utjecala na rast i razvoj potomaka uz NOAEL od 20 mg/kg, što je preko 90 puta više od normaliziranog MRHD-a.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev klorid
voda za injekcije
natrijev hidroksid (za prilagodbu pH)
fosfatna kiselina (za prilagodbu pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka (staklo tipa I) s iglom debljine 29 G od nehrđajućeg čelika i štitnikom za iglu.

Lijek Amvuttra dostupan je u pakiranjima koja sadrže jednu napunjenu štrcaljku za jednokratnu primjenu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1681/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15 rujan 2022

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Amvuttra 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
vutrisiran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži vutrisirannatrij u količini koja odgovara 25 mg vutrisirana u otopini od 0,5 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, natrijev hidroksid, fosfatna kiselina, voda za injekcije

Za više informacija pogledajte uputu o lijeku

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C

Ne zamrzavati

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Alnylam Netherlands B.V.

Antonio Vivaldistraat 150

1083 HP Amsterdam

Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1681/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Amvuttra

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

POKLOPAC PLITICE S NAPUNJENOM ŠTRCALJKOM

1. NAZIV LIJEKA

Amvuttra 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
vutrisiran

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alnylam Netherlands B.V.

3. ROK VALJANOSTI

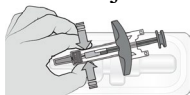
EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

Za supkutanu primjenu
Samo za jednokratnu primjenu



PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Amvuttra 25 mg injekcija
vutrisiran
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

25 mg/0,5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Amvuttra 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki vutrisiran

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Amvuttra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Amvuttra
3. Kako se Amvuttra daje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Amvuttra
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Amvuttra i za što se koristi

Djelatna tvar u lijeku Amvuttra je vutrisiran.

Za što se Amvuttra koristi

Amvuttra se primjenjuje za liječenje bolesti koja se naziva „nasljedni ATTR“ ili „hATTR amiloidoza“. Radi se o bolesti koja se prenosi generacijski u obitelji. hATTR amiloidozu uzrokuju problemi s proteinom u tijelu koji se naziva „transtiretin“ (TTR). Taj protein uglavnom nastaje u jetri te u tijelu prenosi vitamin A i druge tvari.

U osoba koje imaju ovu bolest mala vlakna proteina TTR spajaju se u nakupine i stvaraju naslage koje se nazivaju „amiloid“. Amiloid se može nakupiti oko ili unutar živaca, srca i na drugim mjestima u tijelu, sprečavajući njihov normalan rad. Na taj način nastaju simptomi bolesti.

Kako Amvuttra djeluje

Amvuttra djeluje tako što smanjuje količinu proteina TTR koje stvara jetra što znači da u krvi ima manje proteina TTR koji mogu stvoriti amiloid. Na taj način pomaže se ublažavanju učinaka ove bolesti.

Amvuttra se primjenjuje samo u odraslih.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Amvuttra

Ne smijete primiti lijek Amvuttra

- ako ste ikad imali tešku alergijsku reakciju na vutrisiran ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Ako niste sigurni, obratite se svojem liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Snižene razine vitamina A u krvi i nadomjesci vitamina

Lijek Amvuttra smanjuje količinu vitamina A u Vašoj krvi.

Liječnik će Vam reći da svakodnevno uzimate nadomjestak vitamina A. Pridržavajte se doze vitamina A koju Vam je preporučio liječnik.

Znakovi niske razine vitamina A mogu biti: problemi s vidom osobito noću, suhoća očiju, nejasan ili zamagljen vid.

- Ako primijetite promjene vida ili bilo kakve druge probleme s očima dok primате lijek Amvuttra, obratite se svom liječniku. Liječnik Vas može poslati na pregled specijalistu za oči.

I previsoke i preniske razine vitamina A mogu štetno djelovati na razvoj Vašeg nerođenog djeteta. Stoga žene reproduktivne dobi moraju isključiti trudnoću prije početka liječenja lijekom Amvuttra i moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju (pogledajte dio „Trudnoća, dojenje i kontracepcija“ u nastavku).

- Razine vitamina A mogu biti smanjene dulje od 12 mjeseci nakon zadnje doze lijeka Amvuttra.
- Obratite se svojem liječniku ako planirate trudnoću. Liječnik će Vam savjetovati da prestanete primati lijek Amvuttra i nadomjestak vitamina A. Liječnik će se pobrinuti da Vam se razina vitamina A vrati na normalne vrijednosti prije nego što pokušate zatrudnjati.
- Obratite se svojem liječniku ako ste neplanirano zatrudnjeli. Liječnik će Vam savjetovati da prestanete primati lijek Amvuttra. Tijekom prva 3 mjeseca trudnoće liječnik će Vam možda reći da prestanete uzimati nadomjestak vitamina A. Tijekom posljednjih 6 mjeseci trudnoće, ako Vam se razina vitamina A u krvi još nije vratila na normalne vrijednosti, liječnik Vam može reći da nastavite uzimati nadomjestak vitamina A zbog povećanog rizika od nedostatka vitamina A u posljednja 3 mjeseca trudnoće.

Djeca i adolescenti

Lijek Amvuttra ne preporučuje se djeci i adolescentima mlađim od 18 godina.

Drugi lijekovi i Amvuttra

Obavijestite svojeg liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i kontracepcija

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što primite ovaj lijek.

Trudnoća

Ne smijete primati lijek Amvuttra ako ste trudni.

Žene u reproduktivnoj dobi

Amvuttra će Vam smanjiti razinu vitamina A u krvi, a vitamin A je važan za normalan razvoj Vašeg nerođenog djeteta (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“ iznad).

- Ako ste žena u reproduktivnoj dobi, trebate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Amvuttra.
- O odgovarajućim metodama kontracepcije savjetujte se sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom.

- Potrebno je isključiti mogućnost trudnoće prije početka liječenja lijekom Amvuttra.
- Obavijestite svog liječnika ako planirate trudnoću ili ako neplanirano zatrudnite. Liječnik će Vam savjetovati da prestanete primati lijek Amvuttra.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se vutrisiran u majčino mlijeko. Vaš liječnik će razmotriti potencijalne koristi liječenja za Vas i usporediti ih s rizicima od dojenja za Vaše dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će Amvuttra utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima. Vaš će Vam liječnik objasniti možete li sigurno upravljati vozilima i strojevima s obzirom na Vaše stanje.

Amvuttra sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se Amvuttra daje

Ovaj lijek će Vam dati liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra.

Koliko se lijeka Amvuttra daje

Preporučena doza je 25 mg jednom svaka 3 mjeseca.

Gdje se daje injekcija lijeka Amvuttra

Lijek Amvuttra daje se potkožnom injekcijom („supkutana injekcija“) u područje trbuha (abdomena), nadlakticu ili bedro.

Koliko dugo treba primati lijek Amvuttra

Vaš će Vam liječnik objasniti koliko dugo trebate primati lijek Amvuttra. Nemojte prekidati liječenje lijekom Amvuttra bez prethodne upute svojeg liječnika.

Ako primite više lijeka Amvuttra nego što ste trebali

Iako to nije vjerojatno, ako primite previše lijeka (prekomjernu dozu), Vaš će liječnik provjeriti imate li nuspojava.

Ako propustite dozu lijeka Amvuttra

Ako propustite zakazani termin za primanje injekcije lijeka Amvuttra, što prije pitajte svojeg liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru o zakazivanju termina za primanje propuštene injekcije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- bol u zglobovima
- bol u rukama i nogama

Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

- nedostatak zraka
- crvenilo, bol, svrbež, modrice ili osjećaj topline na mjestu primjene injekcije
- povišene razine jetrenog enzima pod nazivom alkalna fosfataza koje se vide na krvnim pretragama

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Amvuttra

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici, poklopcu plitice i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Ne zamrzavati.

Lijekovi se ne smiju baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Vaš će zdravstveni radnik baciti lijekove koji se više ne koriste. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Amvuttra sadrži

- Djelatna tvar je vutrisiran. Jedna napunjena štrcaljka sadrži vutrisirannatrij u količini koja odgovara 25 mg vutrisirana u 0,5 ml otopine.
- Drugi sastojci su: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid i voda za injekcije. Natrijev hidroksid i fosfatna kiselina mogu se koristiti za prilagođavanje pH vrijednosti (pogledajte „Amvuttra sadrži natrij“ u dijelu 2.).

Kako Amvuttra izgleda i sadržaj pakiranja

Ovaj lijek je prozirna, bezbojna do žuta otopina za injekciju (injekcija). Jedno pakiranje sadrži jednu napunjenu štrcaljku za jednokratnu primjenu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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@genesishpharmagroup.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

Sverige

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

Italia

Alnylam Italy S.r.l.

Tel: 800 90 25 37 (+39 02 89 73 22 91)

medinfo@alnylam.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Alnylam UK Ltd.

Tel: 08001412569 (+44 1628 878592)

medinfo@alnylam.com

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: +357 22765715

medinfo@genesispharmagroup.com

Eesti, Ísland, Latvija, Lietuva, Magyarország, Polska, Slovenská republika

Alnylam Netherlands B.V.

Tel/Sími: +31 20 369 7861

medinfo@alnylam.com

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Amvuttra 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki vutrisiran

Zdravstveni radnici trebaju potražiti detaljne informacije o propisivanju lijeka u sažetku opisa svojstava lijeka.

Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju amiloidoze.

Doziranje

Preporučena doza vutrisirana je 25 mg primijenjena supkutanom injekcijom jednom svaka 3 mjeseca.

Propuštena doza

Ako se doza propusti, lijek Amvuttra primijenite što prije. Obavljajte doziranje svaka 3 mjeseca, od posljednje primijenjene doze.

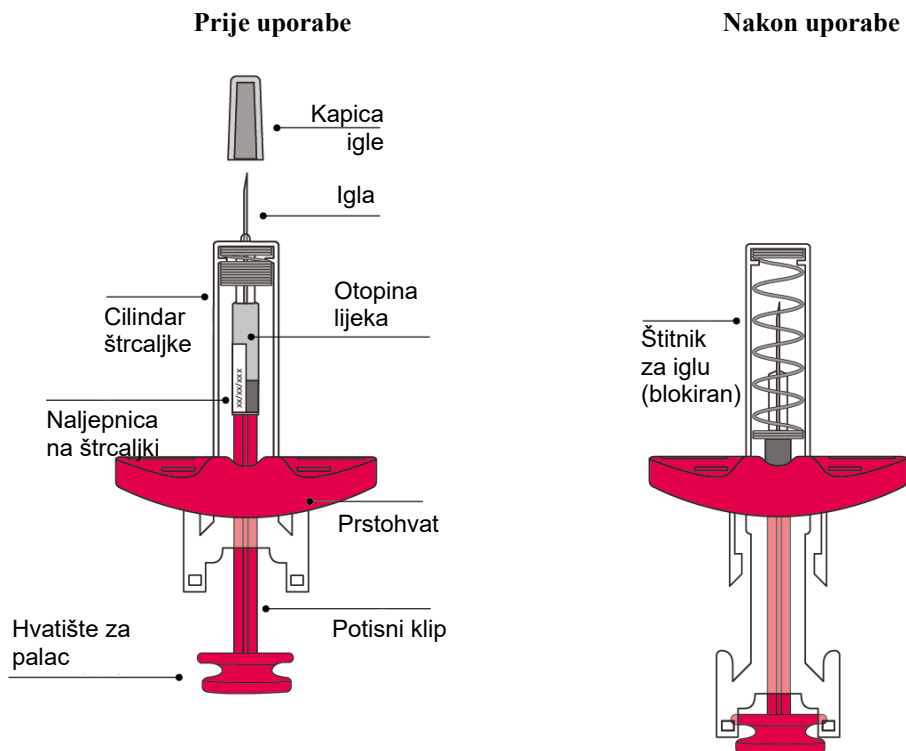
Način primjene

Lijek Amvuttra namijenjen je samo za supkutanu uporabu, a primjenjuje ga zdravstveni radnik.

Prije primjene, ako se čuva na hladnom, lijek Amvuttra treba zagrijati tako što ćete kutiju ostaviti na sobnoj temperaturi oko 30 minuta.

- Primijenite supkutanu injekciju na jedno od sljedećih mjesta: abdomen, bedra ili nadlaktice. Lijek nemojte ubrizgavati u tkivo s ožiljcima ili područja koja su crvena, upaljena ili natečena.
- Prilikom ubrizgavanja u abdomen izbjegavajte područje oko pupka.
- Jedna doza od 25 mg primjenjuje se pomoću jedne napunjene štrcaljke. Jedna napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

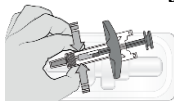
Kako štrcaljka izgleda prije i nakon uporabe:



1. Priprema štrcaljke

Ako se čuva na hladnom, ostavite štrcaljku da se zagrije na sobnu temperaturu 30 minuta prije uporabe.

Izvadite štrcaljku iz pakiranja tako što ćete je uhvatiti za cilindar.



Ne dirajte potisni klip dok ne budete spremni za ubrizgavanje.

Amvuttra je sterilna, prozirna, bezbojna do žuta otopina bez konzervansa. Vizualno pregledajte otopinu. **Nemojte** je koristiti ako sadrži čestice ili ako je zamućena ili je promijenila boju.

Provjerite:

- da štrcaljka nije oštećena, npr. da nije napukla ili da ne propušta tekućinu
- je li kapica igle pričvršćena na štrcaljku
- rok trajanja na naljepnici na štrcaljki.

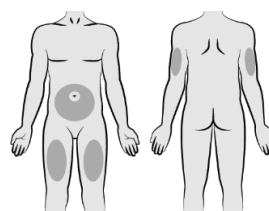
Nemojte koristiti štrcaljku ako utvrdite da postoje bilo kakvi problemi prilikom provjere štrcaljke.

2. Odabir mjesta za primjenu injekcije

Odaberite jedno od sljedećih područja za primjenu injekcije: abdomen, bedra ili nadlaktice.

Izbjegavajte:

- područje oko pupka
- tkivo s ožiljcima ili područja koja su crvena, upaljena ili natečena.



Očistite odabrano mjesto za primjenu injekcije.

3. Priprema injekcije

Držite cilindar štrcaljke jednom rukom. Skinite kapicu igle ravnim povlačenjem drugom rukom i odmah je odložite u otpad. Normalno je da vidite kapljicu tekućine na vrhu igle.

Ne dodirujte iglu i pazite da ne dodirne nijednu površinu.

Ne vraćajte kapicu na štrcaljku.

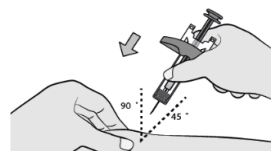
Nemojte koristiti štrcaljku ako Vam ispadne.



4. Davanje injekcije

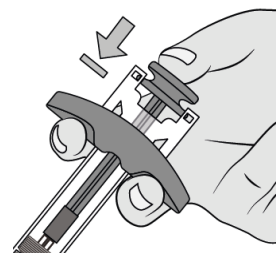
Prstima uhvatite očišćenu kožu u nabor.

Do kraja ubodite iglu u kožu koju ste uhvatili pod kutom od 45 do 90°.



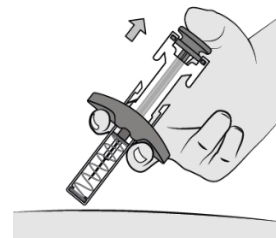
Ubrizgajte sav lijek.

Pritisnite potisni klip do kraja da primijenite dozu i aktivirate štitnik za iglu.



Pustite potisni klip kako bi štitnik za iglu prekrivio iglu.

Nemojte blokirati kretanje klipa.



5. Odlaganje štrcaljke u otpad

Odmah odložite iskorištenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete.