

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amvuttra 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene vutrisiran sodico equivalente a 25 mg di vutrisiran in 0,5 mL di soluzione.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile).

Soluzione limpida, da incolore a gialla (pH di circa 7; osmolalità da 210 a 390 mOsm/kg).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Amvuttra è indicato per il trattamento dell'amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina (amiloidosi hATTR) in pazienti adulti affetti da polineuropatia allo stadio 1 o allo stadio 2.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere avviata sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione dell'amiloidosi. Il trattamento deve essere iniziato il prima possibile nel decorso della malattia per prevenire l'accumulo di disabilità.

Posologia

La dose raccomandata di Amvuttra è di 25 mg somministrata mediante iniezione sottocutanea una volta ogni 3 mesi.

Nei pazienti trattati con Amvuttra è consigliata l'integrazione di vitamina A a una dose giornaliera che non superi circa 2 500 UI - 3 000 UI (vedere paragrafo 4.4).

La decisione di proseguire il trattamento nei pazienti con progressione della polineuropatia allo stadio 3 deve essere presa dal medico sulla base della valutazione complessiva del beneficio e del rischio.

Dose dimenticata

Qualora venga dimenticata una dose, Amvuttra deve essere somministrato il prima possibile. La somministrazione deve essere ripresa ogni 3 mesi a partire dall'ultima dose somministrata.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti di età ≥ 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale $\leq 1 \times$ limite superiore della norma [ULN] e aspartato aminotransferasi [AST] $>1 \times$ ULN, oppure bilirubina totale $>1,0-1,5 \times$ ULN e AST di qualsiasi valore). Vutrisiran non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata o severa e non deve essere usato in questi pazienti a meno che il beneficio clinico previsto non superi il rischio potenziale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose in pazienti con compromissione renale lieve o moderata (velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] ≥ 30 fino a <90 mL/min/1,73 m²). Vutrisiran non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa o malattia renale allo stadio terminale e deve essere usato in questi pazienti solo se il beneficio clinico previsto supera il rischio potenziale (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Amvuttra in bambini o adolescenti di età <18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Amvuttra è solo per uso sottocutaneo. Amvuttra deve essere somministrato da un operatore sanitario.

Questo medicinale è pronto per l'uso ed è esclusivamente monouso.

Ispezionare visivamente la soluzione per verificare l'eventuale presenza di particolato e alterazione del colore. Non usare in caso di alterazione del colore o in presenza di particelle.

Se conservata in frigorifero, prima della somministrazione la siringa deve essere lasciata nella sua scatola per circa 30 minuti affinché raggiunga la temperatura ambiente.

- L'iniezione sottocutanea deve essere somministrata in uno dei seguenti siti: addome, cosce o braccio. Amvuttra non deve essere iniettato in tessuto con cicatrici o aree che sono arrossate, infiammate o gonfie.
- Se l'iniezione viene praticata nell'addome, evitare l'area intorno l'ombelico.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità severa (ad es., anafilassi) al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Carenza di vitamina A

Riducendo i livelli sierici della proteina transtiretina (TTR), il trattamento con Amvuttra determina una riduzione nei livelli sierici di vitamina A (retinolo) (vedere paragrafo 5.1). I livelli sierici di vitamina A inferiori al limite inferiore della norma devono essere corretti e qualsiasi sintomo o segno oculare dovuto a carenza di vitamina A deve essere valutato prima di iniziare il trattamento con Amvuttra.

I pazienti che ricevono Amvuttra devono integrare la vitamina A per via orale assumendo una dose giornaliera non superiore a circa 2 500 UI - 3 000 UI, per ridurre il potenziale rischio di sintomi oculari dovuti a carenza di vitamina A. Si raccomanda una valutazione oftalmologica se i pazienti

sviluppano sintomi oculari indicativi di carenza di vitamina A, tra cui visione notturna ridotta o cecità notturna, secchezza oculare persistente, infiammazione oculare, infiammazione o ulcerazione corneale, ispessimento corneale o perforazione corneale.

Durante i primi 60 giorni di gravidanza, livelli di vitamina A troppo alti o troppo bassi possono essere associati a un aumento del rischio di malformazioni fetali. Pertanto, la gravidanza deve essere esclusa prima di iniziare Amvuttra e le donne in età fertile devono adottare misure contraccettive efficaci (vedere paragrafo 4.6). Se una donna intende iniziare una gravidanza, Amvuttra e l'integrazione di vitamina A devono essere interrotti e i livelli sierici di vitamina A devono essere monitorati e riportati alla normalità prima di tentare il concepimento. I livelli sierici di vitamina A potrebbero rimanere bassi per oltre 12 mesi dopo l'ultima dose di Amvuttra.

In caso di gravidanza non pianificata, Amvuttra deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.6). Non è possibile fornire alcuna raccomandazione circa la prosecuzione o interruzione dell'integrazione di vitamina A durante il primo trimestre di gravidanza non pianificata. Se l'integrazione di vitamina A viene continuata, la dose giornaliera non deve superare 3 000 UI al giorno, a causa della mancanza di dati relativi a dosi più elevate. Successivamente, l'integrazione di vitamina A di 2 500 UI - 3 000 UI al giorno deve essere ripresa nel secondo e terzo trimestre se i livelli sierici di vitamina A non sono ancora tornati alla normalità, a causa dell'aumentato rischio di carenza di vitamina A nel terzo trimestre.

Non è noto se l'integrazione di vitamina A durante la gravidanza sia sufficiente a prevenire la carenza di vitamina A se la donna in gravidanza continua a ricevere Amvuttra. Tuttavia, a causa del meccanismo d'azione di Amvuttra, è improbabile che l'aumento dell'integrazione di vitamina A al di sopra di 3 000 UI al giorno durante la gravidanza possa correggere i livelli plasmatici di retinolo e possa essere dannoso per la madre e per il feto.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per mL, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi clinici d'interazione. Non si ritiene che vutrisiran causi interazioni o sia influenzato da inibitori o induttori degli enzimi del citocromo P450, né che moduli l'attività dei trasportatori. Pertanto, non sono previste interazioni clinicamente significative di vutrisiran con altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Il trattamento con Amvuttra riduce i livelli sierici di vitamina A. Livelli di vitamina A troppo alti o troppo bassi possono essere associati a un aumento del rischio di malformazioni fetali. Pertanto, deve essere escluso lo stato di gravidanza prima di iniziare il trattamento e le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci. Se una donna intende iniziare una gravidanza, Amvuttra e l'integrazione di vitamina A devono essere interrotti e i livelli sierici di vitamina A devono essere monitorati e riportati alla normalità prima di tentare il concepimento (vedere paragrafo 4.4). I livelli sierici di vitamina A possono rimanere bassi per oltre 12 mesi dopo l'ultima dose di trattamento.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Amvuttra in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A causa del potenziale rischio teratogeno derivante da livelli di vitamina A sbilanciati, Amvuttra non deve essere usato durante la gravidanza. Come misura precauzionale, si devono misurare nella prima fase della gravidanza i livelli

di vitamina A (vedere paragrafo 4.4) e dell'ormone tiro-stimolante. Deve essere effettuato un attento monitoraggio del feto, specialmente durante il primo trimestre.

Allattamento

Non è noto se vutrisiran sia escreto nel latte materno. Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di vutrisiran nel latte di animali (vedere paragrafo 5.3).

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Amvuttra, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di Amvuttra sulla fertilità umana. Negli studi condotti sugli animali non è stato riscontrato alcun impatto sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Amvuttra non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nel corso del periodo di trattamento di 18 mesi dello studio HELIOS-A, le reazioni avverse che si sono verificate più frequentemente nei pazienti trattati con Amvuttra sono state dolore a un arto (15%) e artralgia (11%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono riportate sulla base dei termini della classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA. La frequenza delle reazioni avverse è espressa secondo le seguenti categorie:

- Molto comune ($\geq 1/10$)
- Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Tabella 1. Reazioni avverse riportate per Amvuttra

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea ^a	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Molto comune
	Dolore a un arto	Molto comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione in sede di iniezione ^b	Comune
Esami diagnostici	Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Comune

^a Include dispnea, dispnea da sforzo e dispnea parossistica notturna.
^b I sintomi riportati includevano lividura, eritema, dolore, prurito e calore. Le reazioni in sede di iniezione sono state di entità lieve, transitorie e non hanno comportato l'interruzione del trattamento.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Immunogenicità

Nel corso del periodo di trattamento di 18 mesi dello studio HELIOS-A, 4 (3,3%) pazienti trattati con Amvuttra hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco (ADA). I titoli degli ADA erano bassi e transitori, senza alcuna evidenza di un effetto sull'efficacia clinica, sul profilo di sicurezza o sul profilo farmacocinetico o farmacodinamico di vutrisiran.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per eventuali segni o sintomi di reazioni avverse, come clinicamente indicato, e di iniziare un trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci del sistema nervoso, codice ATC: N07XX18

Meccanismo d'azione

Amvuttra contiene vutrisiran, un acido ribonucleico interferente breve a doppio filamento (siRNA) chimicamente stabilizzato che agisce specificamente sull'RNA messaggero (mRNA) della transtiretina (*TTR*) variante e wild-type, e forma un legame covalente con un ligando che contiene tre residui della *N*-acetilgalattosamina (GalNAc) allo scopo di consentire la distribuzione di siRNA agli epatociti.

Attraverso un processo naturale, che prende il nome di interferenza dell'RNA (RNAi), vutrisiran provoca la degradazione catalitica dell'mRNA di *TTR* nel fegato, con conseguente riduzione dei livelli sierici della proteina *TTR* variante e wild-type.

Effetti farmacodinamici

I livelli sierici medi di *TTR* si erano ridotti già al giorno 22, con una riduzione media di *TTR* vicino allo stato stazionario di circa il 73% entro la settimana 6. Con somministrazioni ripetute di 25 mg ogni 3 mesi, le riduzioni medie dei livelli sierici di *TTR* dopo 9 e 18 mesi di trattamento erano rispettivamente dell'83% e 88%. Riduzioni di *TTR* comparabili sono state osservate indipendentemente dal genotipo (V30M o non-V30M), dall'uso precedente di uno stabilizzatore di *TTR*, dal peso, dal sesso, dall'età e dalla razza.

La *TTR* sierica è un trasportatore della proteina 4 legante il retinolo, il principale trasportatore della vitamina A nel sangue. Amvuttra ha ridotto i livelli di vitamina A con un picco medio allo stato stazionario e riduzioni di valle rispettivamente del 70% e 63% (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Amvuttra è stata studiata in uno studio clinico globale, randomizzato, in aperto (HELIOS-A) condotto su pazienti adulti affetti da amiloidosi hATTR con polineuropatia. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 3:1 a ricevere 25 mg di Amvuttra (N=122) per via sottocutanea una volta ogni 3 mesi oppure 0,3 mg/kg di patisiran (N=42) mediante somministrazione endovenosa

una volta ogni 3 settimane. Il periodo di trattamento dello studio è stato di 18 mesi, con due analisi al mese 9 e al mese 18. Il 97% dei pazienti trattati con Amvuttra ha completato almeno 18 mesi del trattamento assegnato (vutrisiran o patisiran). Le valutazioni di efficacia erano basate su un confronto tra il braccio dello studio trattato con vutrisiran e un gruppo esterno trattato con placebo (braccio placebo dello studio di fase 3 APOLLO) formato da una popolazione simile di pazienti affetti da amiloidosi hATTR con polineuropatia. La valutazione di non inferiorità relativa alla riduzione sierica di TTR si basava sul confronto tra il braccio vutrisiran e il braccio patisiran interno allo studio.

Dei pazienti che hanno ricevuto Amvuttra, l'età mediana dei pazienti al basale era di 60 anni (intervallo: 34-80 anni), il 38% aveva ≥ 65 anni di età e il 65% dei pazienti era di sesso maschile. Erano rappresentate 22 diverse varianti di TTR: V30M (44%), T60A (13%), E89Q (8%), A97S (6%), S50R (4%), V122I (3%), L58H (3%) e altro (18%). Il 20% dei pazienti presentava il genotipo V30M e un esordio precoce dei sintomi (< 50 anni di età). Al basale, il 69% dei pazienti presentava malattia allo stadio 1 (deambulazione inalterata; neuropatia sensoriale, motoria e autonoma a livello degli arti inferiori di entità lieve) e il 31% presentava malattia allo stadio 2 (necessaria assistenza alla deambulazione; moderata compromissione agli arti inferiori, superiori e al tronco). Nessun paziente aveva una malattia allo stadio 3. Il 61% dei pazienti aveva ricevuto un trattamento precedente con stabilizzatori tetramericici di TTR. Il 9% e il 35% dei pazienti presentava rispettivamente un'insufficienza cardiaca di classe I e II secondo la classificazione della New York Heart Association (NYHA). Il 33% dei pazienti soddisfaceva i criteri predefiniti di coinvolgimento cardiaco (definito come spessore della parete del VS al basale ≥ 13 mm senza alcuna anamnesi di ipertensione o malattia della valvola aortica).

L'endpoint di efficacia primario era la variazione dal basale al mese 18 nel punteggio modificato della neuropatia +7 (mNIS+7). Questo endpoint è una misura composita di neuropatia motoria, sensoriale e autonoma comprendente valutazioni della forza muscolare e dei riflessi, test sensoriali quantitativi, studi della conduzione nervosa e pressione sanguigna posturale, con il punteggio che oscilla tra 0 e 304 punti, dove un punteggio maggiore indica un peggioramento della compromissione.

L'endpoint secondario era la variazione dal basale al mese 18 nel punteggio totale del questionario di Norfolk sulla qualità della vita-neuropatia diabetica (QoL-DN). Il questionario di Norfolk QoL-DN (compilato dal paziente) include domini relativi alla funzione delle piccole fibre, delle grandi fibre e dei nervi autonomi, sintomi di polineuropatia e attività di vita quotidiana, con un punteggio totale compreso tra -4 e 136, dove un punteggio maggiore indica un peggioramento della qualità della vita.

Altri endpoint secondari includevano la velocità dell'andatura (test del cammino di 10 metri), lo stato nutrizionale (mBMI) e la capacità riferita dal paziente di svolgere attività quotidiane e di partecipare alla vita sociale (scala di Rasch-Built sull'invalidità complessiva [R-ODS]).

Nello studio HELIOS-A, il trattamento con Amvuttra ha dimostrato miglioramenti statisticamente significativi in tutti gli endpoint (Tabella 2 e Figura 1) misurati dal basale ai mesi 9 e 18, rispetto al gruppo placebo esterno dello studio APOLLO (tutti $p < 0,0001$).

La riduzione percentuale di valle della TTR tempo-mediata al mese 18 è stata dell'84,7% per vutrisiran e dell'80,6% per patisiran. La riduzione percentuale dei livelli sierici di TTR nel braccio vutrisiran è stata non inferiore (in base a criteri predefiniti) al braccio patisiran interno allo studio al mese 18, con una differenza mediana del 5,3% (IC al 95%: 1,2%; 9,3%).

Tabella 2. Riepilogo dei risultati sull'efficacia clinica dello studio HELIOS-A

Endpoint ^a	Basale, media (DS)		Variazione dal basale, media degli LS (SEM)		Amvuttra – Placebo ^b Differenza del trattamento, media degli LS (IC al 95%)	p-value
	Amvuttra N=122	Placebo ^b N=77	Amvuttra	Placebo ^b		
<i>Mese 9</i>						
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 del cammino di 10 metri (m/sec) ^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
<i>Mese 18</i>						
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 del cammino di 10 metri (m/sec) ^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	1.057,5 (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

Abbreviazioni: IC=intervallo di confidenza; media degli LS=media dei minimi quadrati; mBMI=indice di massa corporea modificato; mNIS=punteggio modificato della neuropatia; QoL-DN=Qualità della vita-Neuropatia diabetica; DS=deviazione standard; SEM=errore standard della media.

^a Tutti gli endpoint al mese 9 sono stati analizzati usando l'analisi della covarianza (ANCOVA) con il metodo di imputazione multipla (IM) e tutti gli endpoint al mese 18 sono stati analizzati usando il metodo del modello a effetti misti per misure ripetute (MMRM).

^b Gruppo placebo esterno dello studio randomizzato controllato APOLLO.

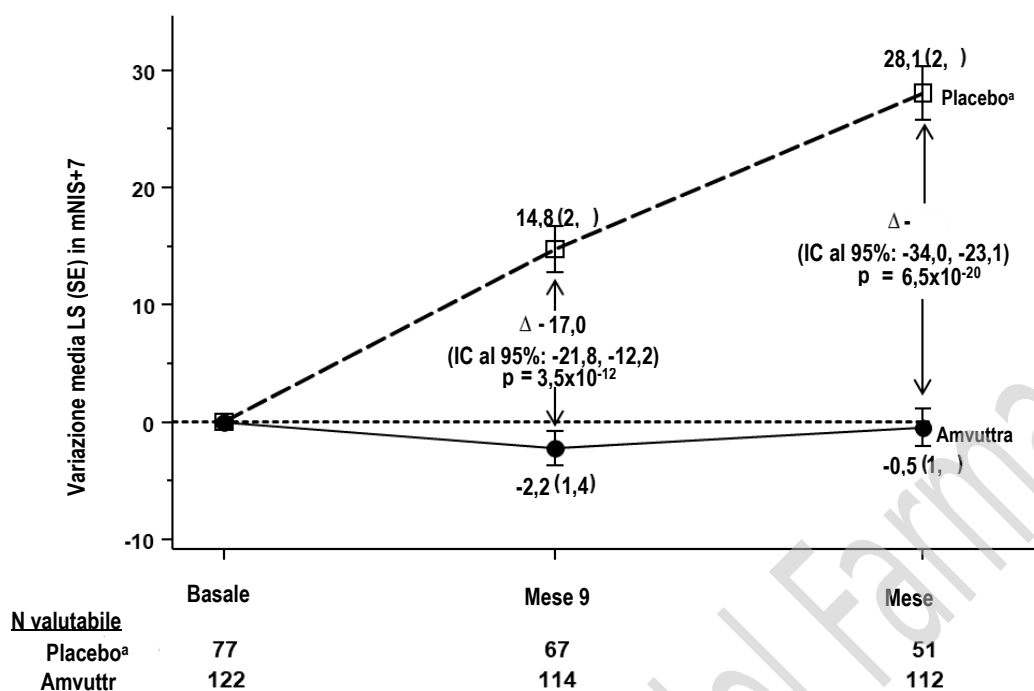
^c Un numero più basso indica minore compromissione/meno sintomi.

^d Un numero più alto indica minore disabilità/minore compromissione.

^e mBMI: indice di massa corporea (BMI; kg/m²) moltiplicato per l'albumina sierica (g/L); un numero più alto indica un migliore stato nutrizionale.

^f Un numero più alto indica minore disabilità/minore compromissione.

Figura 1. Variazione dal basale in mNIS+7 (mese 9 e mese 18)



Una diminuzione in mNIS+7 indica un miglioramento.

Δ indica la differenza di trattamento tra i gruppi, rappresentata come differenza della media LS (IC al 95%) per AMVUTTRA–placebo esterno.

Tutti gli endpoint al mese 9 sono stati analizzati usando l'analisi della covarianza (ANCOVA) con il metodo di imputazione multipla (IM) e tutti gli endpoint al mese 18 sono stati analizzati usando il modello a effetti misti per misure ripetute (MMRM).

^a Gruppo placebo esterno dello studio randomizzato controllato APOLLO.

I pazienti trattati con Amvuttra hanno manifestato benefici simili rispetto al placebo nei punteggi totali del mNIS+7 e del Norfolk QoL-DN ai mesi 9 e 18 in tutti i sottogruppi, compresi quelli di età, sesso, razza, regione, punteggio NIS, stato del genotipo V30M, precedente uso di uno stabilizzatore di TTR, stadio della malattia, nonché nei pazienti con o senza i criteri predefiniti per il coinvolgimento cardiaco.

Il peptide natriuretico pro-ormone-tipo B N-terminale (NT-proBNP) è un biomarcatore prognostico della disfunzione cardiaca. I valori basali del NT-proBNP (media geometrica) nei pazienti trattati con Amvuttra e con il placebo erano rispettivamente di 273 ng/L e 531 ng/L. Al mese 18, la media geometrica dei livelli di NT-proBNP era diminuita del 6% nei pazienti che avevano ricevuto Amvuttra, mentre è stato osservato un aumento del 96% in quelli trattati con il placebo.

Gli ecocardiogrammi valutati centralmente hanno mostrato variazioni nello spessore della parete del VS (differenza media degli LS: -0,18 mm [IC al 95%: -0,74; 0,38]) e nella tensione longitudinale (differenza media degli LS: -0,4% [IC al 95%: -1,2; 0,4]) con il trattamento con Amvuttra rispetto al placebo.

Nonostante i valori osservati per il NT-proBNP e lo spessore della parete del VS, un beneficio clinico sulla cardiomiopatia deve ancora essere confermato.

Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con vutrisiran in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'amiloidosi hATTR (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di Amvuttra sono state caratterizzate misurando le concentrazioni plasmatiche e urinarie di vutrisiran.

Assorbimento

Dopo la somministrazione sottocutanea, vutrisiran viene assorbito rapidamente con un tempo alla concentrazione plasmatica massima (t_{max}) di 3,0 ore (intervallo: 2,0-6,5). Alla posologia raccomandata di 25 mg una volta ogni 3 mesi per via sottocutanea, i valori medi (% del coefficiente di variazione [%CV]) della concentrazione massima allo stato stazionario (C_{max}) e dell'area sotto la curva tempo-concentrazione da 0 a 24 ore (AUC_{0-24}) erano rispettivamente di 0,12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (64,3%) e 0,80 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (35,0%). Non vi era alcun accumulo di vutrisiran nel plasma dopo somministrazioni ripetute ogni 3 mesi.

Distribuzione

Il legame di vutrisiran alle proteine plasmatiche è superiore all'80% nell'intervallo di concentrazione osservato nell'uomo alla dose di 25 mg una volta ogni 3 mesi per via sottocutanea. Il legame di vutrisiran alle proteine plasmatiche era dipendente dalla concentrazione e diminuiva con l'aumentare delle concentrazioni di vutrisiran (dal 78% con 0,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ al 19% con 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$). La stima di popolazione per il volume apparente di distribuzione del compartimento centrale (V_d/F) di vutrisiran nell'uomo era di 10,2 L (% dell'errore standard relativo [ESR]=5,71%). Vutrisiran si distribuisce principalmente nel fegato dopo somministrazione sottocutanea.

Biotrasformazione

Vutrisiran viene metabolizzato dalle endo- ed eso-nucleasi in corti frammenti di nucleotidi di varia lunghezza nel fegato. Non sono stati osservati metaboliti principali circolanti nell'uomo. Gli studi in vitro indicano che vutrisiran non subisce il metabolismo degli enzimi del citocromo CYP450.

Eliminazione

Dopo una dose sottocutanea singola di 25 mg, la clearance plasmatica apparente mediana era 21,4 L/h (intervallo: 19,8-30,0). L'emivita di eliminazione terminale ($t_{1/2}$) mediana di vutrisiran era 5,23 ore (intervallo: 2,24-6,36). Dopo una singola dose sottocutanea di 5-300 mg la frazione media di principio attivo intatto eliminato nelle urine era compresa tra il 15,4 e il 25,4% e la clearance renale media tra 4,45 e 5,74 L/h per vutrisiran.

Linearità/Non linearità

Dopo dosi singole sottocutanee di 5-300 mg, la C_{max} di vutrisiran era proporzionale alla dose mentre l'area sotto la curva concentrazione-tempo dal momento della somministrazione estrapolata all'infinito (AUC_{inf}) e l'area sotto la curva concentrazione-tempo dal momento della somministrazione all'ultima concentrazione misurabile (AUC_{last}) erano leggermente al di sopra del valore dose-proporzionale.

Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

Analisi farmacocinetiche/farmacodinamiche di popolazione condotte in soggetti sani e pazienti affetti da amiloidosi hATTR (n=202) hanno mostrato una relazione dose-dipendente tra le concentrazioni epatiche attese di vutrisiran e le riduzioni sieriche di TTR. Le riduzioni mediane del picco allo stato stazionario, di valle e medie di TTR previste dal modello erano rispettivamente dell'88%, dell'86% e dell'87%, confermando una variabilità minima picco-valle nel periodo di intervallo tra le somministrazioni ogni 3 mesi. Le analisi della covariata indicavano una riduzione dei livelli di TTR simile nei pazienti con compromissione renale lieve/moderata o compromissione epatica lieve, nonché in base al sesso, alla razza, al precedente uso di stabilizzatori di TTR, al genotipo (V30M e non-V30M), all'età e al peso.

Popolazioni speciali

Genere e razza

Gli studi clinici non hanno identificato differenze significative nei parametri farmacocinetici o riduzioni nei livelli di TTR in base al genere o alla razza.

Pazienti anziani

Nello studio HELIOS-A, 46 (38 %) pazienti trattati con vutrisiran avevano ≥ 65 anni e 7 (5,7 %) di questi pazienti avevano ≥ 75 anni. Non sono state riscontrate differenze significative nei parametri farmacocinetici allo stato stazionario né riduzioni nei livelli di TTR tra pazienti di età < 65 anni e ≥ 65 anni.

Compromissione epatica

Le analisi farmacocinetiche e farmacodinamiche di popolazione non hanno indicato alcun impatto della compromissione epatica lieve (bilirubina totale $\leq 1 \times \text{ULN}$ e AST $> 1 \times \text{ULN}$, oppure bilirubina totale $> 1,0-1,5 \times \text{ULN}$ e AST di qualsiasi valore) sull'esposizione a vutrisiran o sulla riduzione dei livelli di TTR rispetto ai pazienti con funzionalità epatica normale. Vutrisiran non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata o severa.

Compromissione renale

Le analisi farmacocinetiche e farmacodinamiche di popolazione non hanno indicato alcun impatto della compromissione renale lieve o moderata ($\text{eGFR} \geq 30$ fino a $< 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$) sull'esposizione a vutrisiran o sulla riduzione nei livelli di TTR rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. Vutrisiran non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa o nefropatia allo stadio terminale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia generale

La somministrazione sottocutanea ripetuta una volta al mese di vutrisiran a dosi $\geq 30 \text{ mg/kg}$ nelle scimmie ha determinato le riduzioni sostenute previste dei livelli di TTR circolante (fino al 99%) e di vitamina A (fino all'89%) senza manifestazioni tossicologiche apparenti.

Dopo somministrazioni ripetute una volta al mese fino a 6 mesi nei ratti e 9 mesi nelle scimmie, le variazioni istologiche non avverse lievi e costanti nel fegato (epatociti, cellule di Kupffer), nei reni (tubuli renali), nei linfonodi e nelle sedi di iniezione (macrofagi) rispecchiavano la distribuzione principale e l'accumulo di vutrisiran. Tuttavia, non è stata identificata alcuna tossicità a dosi oltre 1 000 e 3 000 volte la AUC plasmatica, quando normalizzate in riferimento alla somministrazione trimestrale e confrontate con l'esposizione prevista alla dose massima raccomandata nell'uomo [MRHD].

Genotossicità/Cancerogenicità

Vutrisiran non ha mostrato un potenziale genotossico *in vitro* e *in vivo*. Gli studi di cancerogenicità non sono stati completati.

Tossicità riproduttiva

Vutrisiran non è farmacologicamente attivo nei ratti e nei conigli, il che limita la predittività di queste indagini. Tuttavia, una dose singola di un gene ortologo di vutrisiran specifico per i ratti non ha avuto effetti sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale iniziale in uno studio combinato nei ratti.

Somministrazioni sottocutanee settimanali di vutrisiran a dosi oltre 300 volte la MRHD normalizzata non hanno avuto effetti sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale iniziale. In uno studio embrio-fetale con somministrazioni sottocutanee giornaliere di vutrisiran in ratti femmine gravide, sono stati

osservati effetti avversi sul peso corporeo materno, sull'assunzione di cibo, sull'aumento di parti prematuri e sulla perdita post-impianto con una dose senza effetto avverso osservabile (NOAEL) materna di 10 mg/kg/giorno, oltre 300 volte la MRHD normalizzata di 0,005 mg/kg/giorno. In base a una riduzione avversa del peso corporeo fetale e a un aumento delle modificazioni scheletriche a dosi ≥ 10 mg/kg/giorno, il NOAEL fetale di vutrisiran era di 3 mg/kg/giorno, corrispondente a 97 volte la MRHD normalizzata.

In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale in conigli femmine gravide, non sono stati osservati effetti avversi sullo sviluppo embrio-fetale a dosi di vutrisiran ≤ 30 mg/kg/giorno, corrispondenti a oltre 1 900 volte la MRHD normalizzata.

In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale, la somministrazione sottocutanea di vutrisiran ogni 6 giorni non ha avuto effetti sulla crescita e sullo sviluppo dei cuccioli con un NOAEL di 20 mg/kg, ossia oltre 90 volte la MRHD normalizzata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio diidrogeno fosfato diidrato
Disodio fosfato diidrato
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili
Sodio idrossido (per regolare il pH)
Acido fosforico (per regolare il pH).

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C. Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita (di vetro di tipo I) con ago in acciaio inossidabile di calibro 29 con dispositivo di protezione dell'ago.

Amvuttra è disponibile in confezioni da una siringa preriempita monouso.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1681/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 settembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).