Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

Pr**AMVUTTRA®**

Vutrisiran injectable

Solution

Pour injection par voie sous-cutanée

25 mg/0,5 ml de vutrisiran (sous forme de vutrisiran sodique)

Autres médicaments agissant sur le système nerveux

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

Importé/distribué par :
Innomar Strategies
Oakville (Ontario)
L6L 0C4

Date d'approbation :
2025-07-11

Numéro de contrôle : 295791

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Aucune modification importante n'a été récemment apportée à cette monographie de produit.

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2

Table des matières 2

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 4

1 Indications 4

1.1 Pédiatrie 4

1.2 Gériatrie 4

2 Contre-indications 4

4 Posologie et administration 4

4.1 Considérations posologiques 4

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 4

4.4 Administration 5

4.5 Dose oubliée 6

5 Surdose 6

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 6

7 Mises en garde et précautions 7

Généralités 7

Conduite et utilisation de machines 7

Surveillance et examens de laboratoire 7

Fonction visuelle 7

Santé reproductive 7

7.1 Populations particulières 8

7.1.1 Grossesse 8

7.1.2 Allaitement 8

7.1.3 Enfants et adolescents 9

7.1.4 Personnes âgées 9

8 Effets indésirables 9
8.1 Aperçu des effets indésirables 9
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 9
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 10
9 Interactions médicamenteuses 11
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 11
9.3 Interactions médicament-comportement 11
9.4 Interactions médicament-médicament 11
9.5 Interactions médicament-aliment 11
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 11
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 11
10 Pharmacologie clinique 12
10.1 Mode d'action 12
10.2 Pharmacodynamie 12
10.3 Pharmacocinétique 13
11 Conservation, stabilité et mise au rebut 15
Partie 2 : Renseignements scientifiques 16
13 Renseignements pharmaceutiques 16
14 Études cliniques 16
14.1 Études cliniques par indication 16
Indication : Traitement de la polyneuropathie chez les patients atteints d'amylose ATTRh 16
15 Microbiologie 20
16 Toxicologie non clinique 20
Renseignements destinés aux patient·e·s 23

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

AMVUTTRA (vutrisiran injectable) est indiqué pour le traitement de la polyneuropathie de stade 1 ou 2 chez les patients adultes atteints d'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose ATTRh).

1.1 Pédiatrie

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Les données tirées d'études cliniques et de l'expérience suggèrent que l'utilisation de ce médicament dans la population gériatrique n'est pas associée à des différences d'innocuité ou d'efficacité.

2 Contre-indications

- AMVUTTRA est contre-indiqué chez les patients qui présentent des antécédents d'hypersensibilité grave à ce médicament, ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

- AMVUTTRA doit être administré par un professionnel de la santé.
- Le traitement doit être instauré le plus tôt possible au cours de l'évolution de la maladie afin de prévenir l'accumulation des incapacités.
- Suivre attentivement les directives d'administration (voir la section 4.4 Administration).
- On dispose d'une expérience limitée dans le cas d'un transfert de patients à partir d'autres agents réduisant la transthyrétine (TTR); lors d'un tel transfert, une surveillance est recommandée.
- La décision de poursuivre le traitement chez les patients dont la maladie progresse jusqu'au stade 3 de la polyneuropathie doit être prise à la discrétion du médecin en fonction des bienfaits globaux et de l'évaluation des risques.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes : La dose recommandée d'AMVUTTRA est de 25 mg, administrée par injection sous-cutanée une fois tous les 3 mois.

Enfants et adolescents : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

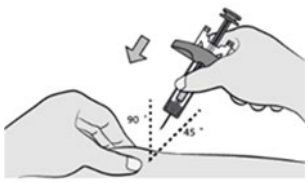
Personnes âgées : Aucune modification posologique n'est nécessaire pour les patients âgés de 65 ans ou plus (voir la section 10.3 Pharmacocinétique).

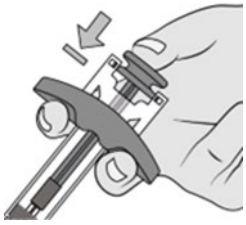
Insuffisance hépatique : On dispose d'une expérience limitée quant à l'utilisation d'AMVUTTRA chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. D'après les analyses pharmacocinétiques de population, aucune modification posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ≤ 1 x la limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [ASAT] > 1 x LSN, ou bilirubine totale > 1,0 à 1,5 x LSN et tout taux d'ASAT) (voir la section 10.3 Pharmacocinétique). AMVUTTRA n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave.

Insuffisance rénale : On dispose d'une expérience limitée quant à l'utilisation d'AMVUTTRA chez les patients atteints d'insuffisance rénale. D'après les analyses pharmacocinétiques de population, aucune modification posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] ≥ 30 à < 90 ml/min/1,73 m^2) (voir la section 10.3 Pharmacocinétique). AMVUTTRA n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou de néphropathie terminale.

4.4 Administration

- AMVUTTRA doit être administré par un professionnel de la santé.
- Pour utilisation sous-cutanée seulement.
- AMVUTTRA est fourni sous forme de seringue préremplie à usage unique. La solution médicamenteuse doit être inspectée visuellement pour vérifier la présence de toute particule ou d'une décoloration. Ne pas l'utiliser s'il y a présence de toute particule ou décoloration.
- Avant l'administration, si AMVUTTRA a été conservé au froid, laisser le produit se réchauffer en laissant la boîte à la température ambiante pendant environ 30 minutes.
- Administrer l'injection sous-cutanée dans l'un des sites suivants : abdomen, cuisses ou partie supérieure des bras. Il ne faut jamais administrer une injection dans du tissu cicatrisé ou des zones érythémateuses (rouges), enflammées ou indurées.
- Si l'injection est faite dans l'abdomen, éviter la zone autour du nombril.
- Nettoyer le site d'injection choisi.
- Administration de l'injection :

1. 

2. 

3.

1. Pincez la peau nettoyée.

   Insérez complètement l'aiguille dans la peau pincée à un angle de 45 à 90 degrés.

2. Injectez tout le médicament.
   Poussez la tige du piston aussi loin que possible pour administrer la dose et activer le protecteur d'aiguille.

3. Relâchez la tige du piston pour permettre au protecteur d'aiguille de couvrir l'aiguille. Ne bloquez pas le mouvement de la tige du piston.
4. Jetez immédiatement la seringue usagée dans un contenant pour objets pointus et tranchants.

4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, il faut administrer AMVUTTRA dès que possible. Reprendre l'administration tous les 3 mois à partir de la dose la plus récente administrée.

5 Surdose

Les cas signalés de surdose sont limités. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient afin de détecter tout signe ou symptôme d'effets indésirables et de lui administrer le traitement approprié.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/ composition	Ingrédients non médicinaux
injection sous-cutanée	solution; 25 mg / 0,5 ml (sous forme de vutrisiran sodique)	chlorure de sodium; phosphate dibasique de sodium dihydraté; phosphate monobasique de sodium dihydraté; eau pour injection. De l'acide phosphorique et de l'hydroxyde de sodium pourraient avoir été ajoutés pour ajuster le pH.

AMVUTTRA contient du vutrisiran, un petit acide ribonucléique interférent (pARNi) à double brin chimiquement modifié qui est lié de façon covalente à un ligand comprenant trois résidus de N-acétylgalactosamine (GalNAc) pour permettre l'acheminement du pARNi jusqu'aux hépatocytes.

Description

AMVUTTRA contient 25 mg de vutrisiran sodique [équivalant à 26,5 mg de vutrisiran sodique] dans 0,5 ml par seringue. AMVUTTRA est une solution stérile pour injection sous-cutanée, sans agent de conservation, limpide et dont la couleur varie d'incolore à jaune. AMVUTTRA est fourni sous forme de solution de 0,5 ml dans une seringue préremplie de 1 ml à usage unique faite de verre de type I avec une aiguille de calibre 29 en acier inoxydable et un protecteur d'aiguille. Les composants de la seringue préremplie ne sont pas fabriqués avec du latex de caoutchouc naturel.

AMVUTTRA est offert en boîtes contenant une seringue préremplie à usage unique.

7 Mises en garde et précautions

Généralités

- Taux sériques réduits de vitamine A et supplémentation recommandée

En réduisant le taux sérique de la protéine transthyrétine (TTR), le traitement par AMVUTTRA entraîne une diminution du taux de vitamine A dans le sérum. Une supplémentation en vitamine A correspondant à l'apport quotidien recommandé (3 000 UI/1 200 mcg d'EAR) est conseillée pour les patients recevant AMVUTTRA. Les taux sériques de vitamine A ne doivent pas être utilisés pour orienter la supplémentation en vitamine A pendant le traitement par AMVUTTRA (voir les sections 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire et 10.2 Pharmacodynamie).

Conduite et utilisation de machines

Aucune étude n'a été menée sur les effets du traitement par AMVUTTRA sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines. On ne s'attend pas à ce qu'AMVUTTRA ait une influence significative sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

Surveillance et examens de laboratoire

La TTR sérique est porteuse de la protéine de transport du rétinol (*retinol binding protein, RBP*), qui facilite le transport de la vitamine A dans le sang. Le traitement par AMVUTTRA réduit le taux de TTR sérique, ce qui cause une diminution des taux sériques de RBP et de vitamine A. Cependant, le transport et l'absorption par les tissus de la vitamine A peuvent se produire grâce à d'autres mécanismes en l'absence de RBP. Ainsi, les épreuves de laboratoire visant à déterminer le taux sérique de vitamine A ne reflètent pas la quantité totale de vitamine A dans l'organisme et ne doivent pas être utilisées pour orienter la supplémentation en vitamine A pendant le traitement par AMVUTTRA (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Généralités; 10.2 Pharmacodynamie).

Fonction visuelle

Les signes et symptômes oculaires peuvent être causés par l'amylose ATTRh en raison du dépôt d'amyloïde dans l'œil. Toutefois, si le patient présente des symptômes oculaires évocateurs d'une carence en vitamine A, notamment une vision réduite la nuit ou cécité nocturne, sécheresse oculaire persistante, inflammation des yeux, inflammation ou ulcération de la cornée, épaississement de la cornée ou perforation de la cornée, il est recommandé de consulter un ophtalmologiste (voir 7 Mises en garde et précautions, Généralités).

Santé reproductive

- **Fertilité**

Le traitement par AMVUTTRA réduit les taux sériques de vitamine A, qui joueraient un rôle important dans la fertilité. Il n'existe aucune donnée sur les effets d'AMVUTTRA sur la fertilité humaine. Lors des études réalisées chez des animaux, aucun effet sur la fertilité des mâles ou des femelles n'a été observé (voir la section 16 Toxicologie non clinique, Toxicologie pour la reproduction et le développement).

- **Fonction sexuelle**

Il n'existe aucune donnée sur les effets d'AMVUTTRA sur la fonction sexuelle humaine.

- **Risque tératogène**

En raison du risque tératogène potentiel découlant de taux déséquilibrés de vitamine A, il est recommandé que les femmes en âge de procréer utilisent une méthode de contraception efficace pendant le traitement par AMVUTTRA. Si une femme a l'intention de devenir enceinte, il est recommandé d'arrêter le traitement par AMVUTTRA et de surveiller les taux sériques de vitamine A. Les taux sériques de vitamine A peuvent demeurer réduits pendant plus de 12 mois après la dernière dose d'AMVUTTRA.

Chez les rates gravides ayant reçu une dose quotidienne pendant l'organogenèse, des réductions indésirables du poids corporel des fœtus ont été observées à une dose supérieure ou égale à 10 mg/kg/jour (voir la section 16 Toxicologie non clinique, Toxicité pour la reproduction et le développement).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

L'utilisation d'AMVUTTRA pendant la grossesse n'est pas recommandée (voir 7 Mises en garde et précautions, Santé reproductive).

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation d'AMUVTTRA chez les femmes enceintes. Les effets d'une réduction des taux sériques maternels de TTR ou de vitamine A sur le fœtus sont inconnus (voir la section 10.2 Pharmacodynamie).

Au cours des 60 premiers jours de grossesse, des taux trop élevés ou trop faibles de vitamine A peuvent être associés à un risque accru de malformation fœtale. Par conséquent, il faut exclure la possibilité d'une grossesse avant d'instaurer AMVUTTRA. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant qu'elles reçoivent AMVUTTRA. Si une femme a l'intention de devenir enceinte, il faut cesser de prendre AMVUTTRA et la supplémentation en vitamine A, et surveiller les taux sériques de vitamine A et observer que ceux-ci sont revenus à la normale avant de tenter de concevoir un enfant.

En cas de grossesse non planifiée, il faut cesser le traitement par AMVUTTRA.

7.1.2 Allaitement

On ignore si AMVUTTRA est excrété dans le lait maternel humain. La prudence est de mise, car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel humain. Il n'y a aucune donnée sur la présence d'AMVUTTRA dans le lait maternel, sur ses effets sur le nourrisson allaité ou sur ses effets sur la lactation. Il faut prendre en compte les bienfaits pour le développement et la santé que procure l'allaitement, le besoin clinique de la mère pour le traitement par AMVUTTRA et les effets indésirables potentiels que AMVUTTRA ou la maladie maternelle sous-jacente pourraient avoir sur l'enfant allaité.

On ne dispose d'aucune donnée sur l'effet d'AMVUTTRA sur les taux de vitamine A dans le lait maternel humain. Le lait maternel est une source critique de vitamine A pour les nourrissons. Les concentrations de vitamine A dans le lait maternel peuvent être influencées par le taux de vitamine A de la mère (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Généralités).

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir la section 1.1 Pédiatrie).

7.1.4 Personnes âgées

Aucune différence quant à la sécurité et l'efficacité n'a été observée entre les patients ≥ 65 ans et les patients plus jeunes, mais une sensibilité plus importante chez certains individus plus âgés ne peut pas être écartée.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Pendant la période de traitement de 18 mois de l'étude HELIOS-A, les effets indésirables les plus fréquemment signalés (≥ 10 %) chez les patients traités par AMVUTTRA ont été une douleur dans les membres (14,8 %) et une arthralgie (10,7 %). Aucun des effets indésirables n'a entraîné l'interruption du traitement.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Étude contrôlée par placebo

Dans l'étude ouverte de phase III à répartition aléatoire (HELIOS-A), un total de 122 patients atteints d'amylose ATTRh ont reçu AMVUTTRA administré une fois tous les 3 mois par injection sous-cutanée. Parmi ces patients, 118 ont été traités pendant 18 mois ou plus. La durée moyenne du traitement était de 18,8 mois (intervalle de 1,7 à 19,4 mois).

Le profil d'innocuité d'AMVUTTRA était en général comparable pour tous les sous-groupes, notamment en fonction de l'âge, du sexe, de la race et du poids des patients, de même que de leur région géographique, de leur génotype, du stade de leur maladie, et chez les patients remplissant les critères prédéfinis de la présence d'une atteinte cardiaque (épaisseur initiale de la paroi du ventricule gauche [VG] ≥ 13 mm, sans antécédents d'hypertension ou de valvulopathie aortique).

Tableau 2 – Effets indésirables signalés chez au moins 5 % des patients traités par AMVUTTRA et qui sont survenus au moins 3 % plus fréquemment que chez les patients recevant le placebo*

	AMVUTTRA n = 122 (%)	**Placebo* n = 77 (%)**
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleur dans les membres	15	10
Arthralgie	11	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Dyspnée†	7	0

* Groupe placebo externe provenant de l'essai contrôlé à répartition aléatoire APOLLO mené chez des patients atteints d'amylose ATTRh (essai de phase III sur le patisiran). La durée moyenne d'exposition était de 15 mois (intervalle de 1,3 à 18,8 mois).

† Comprend la dyspnée, la dyspnée à l'effort et la dyspnée paroxystique nocturne.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Réactions au site d'injection

Pendant la période de traitement de 18 mois de l'étude HELIOS-A, des réactions au site d'injection ont été signalées chez 5 (4,1 %) patients traités par AMVUTTRA, survenant à un taux de 0,6 % pour l'ensemble des injections. Les symptômes signalés comprenaient une ecchymose, un érythème, une douleur, du prurit et une sensation de chaleur. Les réactions au point d'injection étaient légères, transitoires et n'ont pas entraîné l'interruption du traitement.

Immunogénicité

Dans l'étude HELIOS-A, 4 (3,3 %) patients traités par AMVUTTRA ont produit des anticorps anti-médicament (AAM). Les titres d'AAM étaient faibles et transitoires et ne semblaient pas influer sur l'efficacité clinique, l'innocuité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du vutrisiran.

La détection de la formation d'anticorps est étroitement dépendante de la sensibilité et de la spécificité de la méthode de dosage. De plus, l'incidence observée des résultats positifs à un dosage d'anticorps (dont des anticorps neutralisants) peut être influencée par plusieurs facteurs, dont la méthodologie de dosage, la manipulation des échantillons, le moment du prélèvement des échantillons, la prise concomitante de médicaments et la présence d'une maladie sous-jacente. Pour ces raisons, une comparaison de l'incidence des anticorps dans l'étude décrite plus haut et de l'incidence de la formation d'anticorps dans d'autres études ou dirigés contre d'autres produits peut être trompeuse.

Autres effets indésirables moins fréquents

Les nombres de patients étaient trop faibles pour identifier avec précision d'autres effets indésirables moins fréquents (voir 14.1 Études cliniques par indication).

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude clinique formelle sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée avec AMVUTTRA.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune étude clinique formelle sur les interactions médicament-comportement n'a été effectuée avec AMVUTTRA.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude clinique sur les interactions médicament-médicament n'a été effectuée. AMVUTTRA ne devrait pas causer d'interactions médicament-médicament ni être influencé par des inhibiteurs ou des inducteurs des enzymes du cytochrome P450, ni moduler l'activité des transporteurs de médicament.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

La TTR sérique est porteuse de la protéine de transport du rétinol, qui facilite le transport de la vitamine A dans le sang. Le traitement par AMVUTTRA réduit les taux sériques de TTR, ce qui entraîne une diminution des taux de la protéine de liaison du rétinol et de la vitamine A dans le sérum; cependant, le transport et la pénétration de la vitamine A dans les tissus peuvent tout de même avoir lieu au moyen d'autres mécanismes en l'absence de la protéine de liaison du rétinol. Ainsi, les épreuves de laboratoire visant à déterminer le taux sérique de vitamine A ne reflètent pas la quantité totale de vitamine A dans l'organisme et ne doivent pas être utilisées pour orienter la supplémentation en vitamine A pendant le traitement par AMVUTTRA (voir les sections 7 Mises en garde et précautions, Généralités; 10.1 Mode d'action).

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Chez les patients atteints d'amylose ATTRh, les variantes sériques de la TTR et les TTR sériques de type sauvage forment des dépôts amyloïdes dans les tissus, ce qui cause des polyneuropathies et des cardiomyopathies progressives.

Le vutrisiran est un pARNi à double brin chimiquement modifié qui cible spécifiquement l'ARN messager (ARNm) des variantes et du type sauvage de la *TTR*. Il est lié de façon covalente à un ligand comprenant trois résidus de N-acétylgalactosamine (GalNAc) pour permettre l'acheminement du pARNi jusqu'aux hépatocytes.

Grâce à un mécanisme naturel, appelé interférence d'ARN (ARNi), le vutrisiran cause la dégradation catalytique de l'ARNm de la *TTR* dans le foie, ce qui entraîne une diminution du taux sérique de TTR et, de ce fait, une diminution des dépôts amyloïdes dans les tissus.

10.2 Pharmacodynamie

Dans l'étude de phase III HELIOS-A, les effets pharmacodynamiques de la dose de 25 mg d'AMVUTTRA administrée par voie sous-cutanée une fois tous les 3 mois ont été évalués chez des patients atteints d'amylose ATTRh. Le taux sérique moyen de la TTR a été réduit de 64 % par rapport au départ, dès le jour 22, et a montré une réduction de 73 % à la semaine 6, atteignant presque l'état d'équilibre. Après 9 et 18 mois de traitement avec administration répétée toutes les 3 mois, la diminution moyenne du taux sérique de TTR était respectivement de 83 % et 88 %. Des diminutions semblables du taux de TTR ont été observées sans égard au génotype (V30M ou non-V30M), à l'utilisation antérieure d'un stabilisateur de la TTR, au poids, au sexe, à l'âge ou à la race. La réduction médiane en pourcentage des taux sériques de TTR dans le groupe vutrisiran était non inférieure au groupe de référence recevant le patisiran pendant l'étude jusqu'au mois 18, avec une différence de 5,3 % (IC à 95 % : 1,2 à 9,3) (voir la section 14.1 Études cliniques par indication).

La TTR sérique est porteuse de la protéine de transport du rétinol, qui facilite le transport de la vitamine A dans le sang. Chez les patients prenant des suppléments de vitamine A en concomitance, AMVUTTRA a entraîné une diminution des taux de vitamine A avec des réductions moyennes maximales et minimales à l'état d'équilibre de 70 % et de 63 %, respectivement (voir les sections 7 Mises en garde et précautions, Généralités; 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire).

Électrophysiologie cardiaque

Le vutrisiran n'a entraîné aucun effet sur l'intervalle QTc chez les sujets en bonne santé ayant reçu des doses allant jusqu'à 300 mg. Le vutrisiran n'a pas fait l'objet d'une étude exhaustive axée sur l'intervalle QT.

10.3 Pharmacocinétique

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

Tableau 3 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du vutrisiran chez les patients atteints d'amylose ATTRh

	C_{max} (mcg/ml)	T_{max}. (heures)	$ASC_{0-\infty}$ (mcg·h/ml)
Dose unique moyenne (É.-T.)	N = 120 0,1138 (0,0936)	N = 120 3,12* (2,0 à 6,6)	N = 20 0,79 (0,31)†

* T_{max} rapporté comme médiane (minimum, maximum).

† Pour la majorité des patients, les concentrations plasmatiques du vutrisiran ont atteint la limite inférieure de quantification (LIQ) à 24 heures et, par conséquent, l'ASC_{0-24} n'a pu être estimée que pour quelques patients.

Absorption

Après son administration sous-cutanée, le vutrisiran est rapidement absorbé et le délai pour atteindre la concentration plasmatique maximale (t_{max}) est de 3,0 (intervalle de 2,0 à 6,5) heures. Au schéma posologique recommandé de 25 mg une fois tous les 3 mois par voie sous-cutanée, la variation moyenne (% du coefficient de variation [% CV]) des concentrations maximales à l'état d'équilibre (C_{max}) et l'aire sous la courbe de la concentration de 0 à 24 heures (ASC_{0-24}) étaient de 0,12 mcg/ml (64,3 %) et de 0,80 mcg·h/ml (35,0 %), respectivement. Aucune accumulation de vutrisiran dans le plasma n'a été observée après une administration répétée tous les trimestres.

Distribution

Le vutrisiran est lié aux protéines plasmatiques à plus de 80 % dans l'intervalle de concentration observé chez les humains à la dose de 25 mg une fois tous les 3 mois par voie sous-cutanée. La liaison aux protéines plasmatiques du vutrisiran dépendait de la concentration et a diminué avec l'augmentation des concentrations du vutrisiran (78 % avec la dose de 0,5 mcg/ml à 19 % avec la dose de 50 mcg/ml). L'estimation de la population pour le volume de distribution apparent du compartiment central (V_d/F) du vutrisiran chez les humains était de 10,2 L (% d'erreur standard relative [ESR] = 5,71 %). Le vutrisiran est principalement distribué au foie après une administration sous-cutanée.

Il n'existe aucune donnée clinique sur la pharmacocinétique du vutrisiran dans le foie. Dans les études menées sur des animaux, la C_{max} hépatique après des injections sous-cutanées uniques a été atteinte après 7 et 24 heures chez les rats et les singes, respectivement. La distribution ciblée du vutrisiran dans le foie a été confirmée par des concentrations systématiquement plus élevées dans le foie que dans le plasma, tant chez le rat que chez le singe. Après l'administration d'une dose unique par voie sous-cutanée à des rats (0,3 à 3 mg/kg) et à des singes (0,3 à 30 mg/kg), l'$ASC_{dernier}$ hépatique était de 4 350 à 11 425 fois plus élevée que l'exposition plasmatique pour toute la gamme des doses testées chez les rats et de 2 600 à 21 000 fois plus élevée chez les singes. La $t_{1/2}$ du vutrisiran, dans le foie, après une dose unique était de 3,5 à 6,3 jours chez les rats et de 18 à 31 jours chez les singes dans l'ensemble des doses testées.

Métabolisme

Le vutrisiran est métabolisé par les endo- et les exonucléases en fragments nucléotidiques courts de tailles variables dans le foie. Il n'y avait aucun métabolite majeur en circulation chez les humains. Les études *in vitro* indiquent que le vutrisiran n'est pas métabolisé par les enzymes du CYP450.

Élimination

Après une dose sous-cutanée unique de 25 mg, la clairance plasmatique apparente médiane était de 21,4 (intervalle de 19,8 à 30,0) L/h. La demi-vie d'élimination terminale médiane ($t_{½}$) du vutrisiran était de 5,23 (intervalle de 2,24 à 6,36) heures. Après une dose sous-cutanée unique de 5 à 300 mg, la fraction moyenne du médicament inchangé éliminée dans l'urine variait de 15,4 % à 25,4 %, tandis que la clairance rénale moyenne variait de 4,45 à 5,74 L/h pour le vutrisiran.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents :** L'innocuité et l'efficacité d'AMVUTTRA dans la population pédiatrique (enfants et adolescents âgés de < 18 ans) n'ont pas été étudiées; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir la section 1.1 Pédiatrie).
- **Personnes âgées :** Dans l'étude ouverte HELIOS-A, 46 patients (38 %) traités par AMVUTTRA étaient âgés de ≥ 65 ans et, parmi ceux-ci, 7 (5,7 %) patients étaient âgés de ≥ 75 ans. Aucune différence significative n'a été observée en ce qui a trait aux paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre et à la diminution du taux de TTR entre les patients âgés de < 65 ans et ceux âgés de ≥ 65 ans.
- **Sexe :** Aucune différence cliniquement significative liée au sexe des patients n'a été observée dans les études cliniques en ce qui a trait aux paramètres pharmacocinétiques du vutrisiran à l'état d'équilibre et à la diminution du taux de TTR.
- **Grossesse ou allaitement :** Le vutrisiran n'a pas été étudié chez les femmes enceintes et qui allaitent.
- **Polymorphisme génétique :** Le vutrisiran est métabolisé par les endo- et les exonucléases en fragments nucléotidiques courts de tailles variables dans le foie. Selon les données in vitro, le vutrisiran n'est pas un substrat, un inhibiteur ou un inducteur des enzymes ou des transporteurs du CYP. Le vutrisiran ne devrait pas être affecté par des polymorphismes génétiques dans les enzymes ou les transporteurs du CYP.
- **Origine ethnique :** Aucune différence significative liée à la race des patients n'a été observée dans les études cliniques en ce qui a trait aux paramètres pharmacocinétiques du vutrisiran à l'état d'équilibre et à la diminution du taux de TTR.
- **Insuffisance hépatique :** Des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de population ont indiqué qu'une insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine ≤ 1 x LSN et d'ASAT > 1 x LSN, ou bilirubine totale > 1,0 à 1,5 x LSN peu importe le taux d'ASAT) n'a aucun effet sur l'exposition à AMVUTTRA ou sur la diminution du taux de TTR par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. AMVUTTRA n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave.
- **Insuffisance rénale :** Des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de population ont indiqué qu'une insuffisance rénale légère ou modérée (DFGe ≥ 30 à < 90 ml/min/1,73 m^2)

n’a aucun effet sur l’exposition à AMVUTTRA ou sur la diminution du taux de TTR par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. AMVUTTRA n’a pas été étudié chez les patients atteints d’insuffisance rénale grave ou de néphropathie terminale.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver à une température comprise entre 2 °C et 30 °C dans l’emballage d’origine, jusqu’au moment de l’utilisation.

Ne pas congeler.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

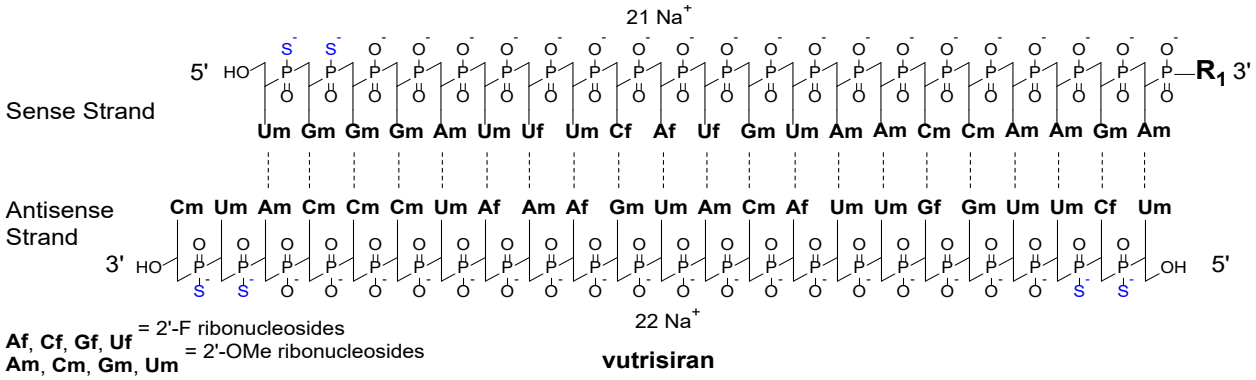
13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

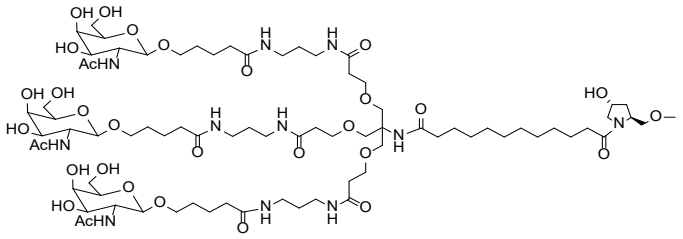
Dénomination commune de la substance médicamenteuse : vutrisiran sodique

Formule moléculaire et masse moléculaire : C_{530} H_{672} F_9 N_{171} Na_{43} O_{323} P_{43} S_6; 17290 Da.

Structure :



R_1 =



Propriétés physicochimiques :

- La solubilité de vutrisiran dans l'eau a été déterminée comme étant 361 mg/ml
- pH d'une solution à 1 % dans le KCl : environ 7,0

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Indication : Traitement de la polyneuropathie chez les patients atteints d'amylose ATTRh

Tableau 4 – Résumé des données démographiques des patients dans l'étude clinique sur l'amylose

ATTRh

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)	Sexe
ALN-TTRSC02-002 (HELIOS-A)	Étude mondiale, avec répartition aléatoire (3:1), sans insu	25 mg, par injection sous-cutanée, une fois tous les 3 mois, pendant 18 mois	vutrisiran : 122 patisiran : 42	58 (26, 85)	Hommes (65 %) Femmes (35 %)

L'efficacité d'AMVUTTRA a été démontrée dans le cadre d'un essai clinique ouvert international à répartition aléatoire (HELIOS-A) mené chez des patients adultes atteints d'amylose ATTR avec polyneuropathie de stade 1 ou 2. Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 3:1 pour recevoir 25 mg d'AMVUTTRA (N = 122) par voie sous-cutanée une fois tous les 3 mois, ou 0,3 mg/kg de patisiran (N = 42) par voie intraveineuse toutes les 3 semaines (groupe de référence).

La période de traitement de l'étude s'est étalée sur 18 mois et a été entrecoupée de deux analyses au mois 9 et au mois 18. Quatre-vingt-dix-sept pour cent (97 %) et quatre-vingt-seize pour cent (96 %) des patients traités par AMVUTTRA ont terminé au moins 9 et 18 mois du traitement attribué, respectivement. Les évaluations de l'efficacité étaient basées sur une comparaison du groupe de l'étude recevant le vutrisiran avec un groupe placebo externe (groupe placebo de l'étude de phase III APOLLO), comprenant une population semblable de patients atteints d'amylose ATTRh avec polyneuropathie. Tous les critères d'évaluation au mois 9 étaient analysés au moyen de l'analyse de covariance (ANCOVA) avec la méthode d'imputation multiple (IM), tandis que tous les critères d'évaluation au mois 18 étaient analysés à l'aide du modèle à effets mixtes pour les mesures répétées (MMMR).

Chez les patients qui ont reçu AMVUTTRA, l'âge médian au départ était de 60 ans et 65 % des patients étaient des hommes. Soixante-dix pour cent (70 %) des patients étaient de race blanche, 17 % étaient d'origine asiatique, 3 % étaient de race noire, et 9 % étaient considérés comme « Autre ». Les patients provenaient de l'Europe occidentale (35 %), de l'Amérique du Nord (22 %), ou du reste du monde (43 %). Vingt-deux (22) variantes différentes de la transthyrétine (TTR) étaient représentées : V30M (44 %), T60A (13 %), E89Q (8 %), A97S (6 %), S50R (4 %), V122I (3 %), L58H (3 %) et Autre (18 %). Vingt pour cent (20 %) des patients présentaient le génotype V30M et des symptômes précoces (< 50 ans). Au début de l'étude, 69 % des patients présentaient le stade 1 de la maladie (capacité à marcher intacte; neuropathie sensorielle, motrice et autonomique légère des membres inférieurs) et 31 % présentaient le stade 2 de la maladie (aide nécessaire pour marcher; atteinte modérée des membres inférieurs, des membres supérieurs et du tronc). Soixante-et-un pour cent (61 %) des patients avaient déjà reçu un traitement par des stabilisateurs de la TTR. Selon la classification de l'insuffisance cardiaque de la New York Heart Association (NYHA), 9 % des patients correspondaient à la classe I et 35 % à la classe II. Trente-trois pour cent (33 %) des patients répondaient aux critères prédéfinis d'atteinte cardiaque (épaisseur initiale de la paroi du VG ≥ 13 mm sans antécédents d'hypertension ou de maladie de la valvule aortique).

Évaluations du mois 9

Le critère d'évaluation principal était la variation du score modifié de déficience liée à la neuropathie + 7 (*modified Neuropathy Impairment Score +7*, mNIS+7) au mois 9 par rapport au début de l'étude. Ce critère d'évaluation est une mesure composite des neuropathies motrices, sensorielles et autonomiques comprenant une évaluation de la force motrice, des réflexes, des évaluations sensorielles quantitatives, des tests de conduction nerveuse ainsi qu'une mesure de la pression artérielle orthostatique, donnant des scores allant de 0 à 304 points, une augmentation du score indiquant une aggravation de la déficience.

La signification clinique des effets sur le score mNIS+7 était évaluée au moyen du critère d'évaluation secondaire, qui était la variation du score total sur l'échelle de Norfolk de la qualité de vie associée à une neuropathie diabétique (*Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*, QoL-DN de Norfolk) au mois 9 par rapport au début de l'étude. Le questionnaire QoL-DN de Norfolk est une évaluation rapportée par le patient qui évalue des domaines liés aux petites fibres, aux grandes fibres et à la fonction du système nerveux autonome, aux symptômes de polyneuropathie ainsi qu'aux activités de la vie quotidienne. Les scores totaux vont de -4 à 136 points et l'augmentation du score indique une dégradation de la qualité de vie. Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité à 9 mois comprenaient également la rapidité de la démarche (test de marche sur 10 mètres).

Évaluations du mois 18

Les évaluations de l'efficacité comprenaient la variation entre le début de l'étude et le mois 18 du score mNIS+7, du score QoL-DN de Norfolk, du test de marche sur 10 mètres, de l'état nutritionnel (indice de masse corporelle modifié [IMCm]) et la capacité signalée par le patient à effectuer les activités de sa vie quotidienne et sociale comme manger, se laver, s'habiller et se tenir debout (échelle d'invalidité globale de Rasch-Built [*Rasch-Built Overall Disability Scale*, R-ODS]).

Résultats de l'étude

Tableau 5 – Résultats de l'étude ALN-TTRSC02-002 menée chez des patients atteints d'amylose ATTRh

Paramètre d'évaluation	Départ, moyenne (É.-T.)		Variation par rapport au départ, moyenne des MC (ETM)		AMVUTTRA-Placebo[†] Différence entre les traitements, moyenne des MC (IC à 95 %)	Valeur de *p*
	AMVUTTRA N = 122	Placebo[†] N = 77	AMVUTTRA	Placebo[†]		
Mois 9						
mNIS+7[‡] *(Paramètre d'évaluation principal)*	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	-2,2 (1,4)	14,8 (2,0)	-17,0 (-21,8 à -12,2)	*p* < 0,0001
QoL-DN de Norfolk[‡]	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
Mois 18						
mNIS+7[‡]	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	-0,5 (1,6)	28,1 (2,3)	-28,6 (-34,0, -23,1)	*p* < 0,0001
QoL-DN de Norfolk[‡]	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
IMCm[¶]	1 057,5 (233,8)	989,9 (214,2)	25,0 (9,5)	-115,7 (13,4)	140,7 (108,4 à 172,9)	*p* < 0,0001

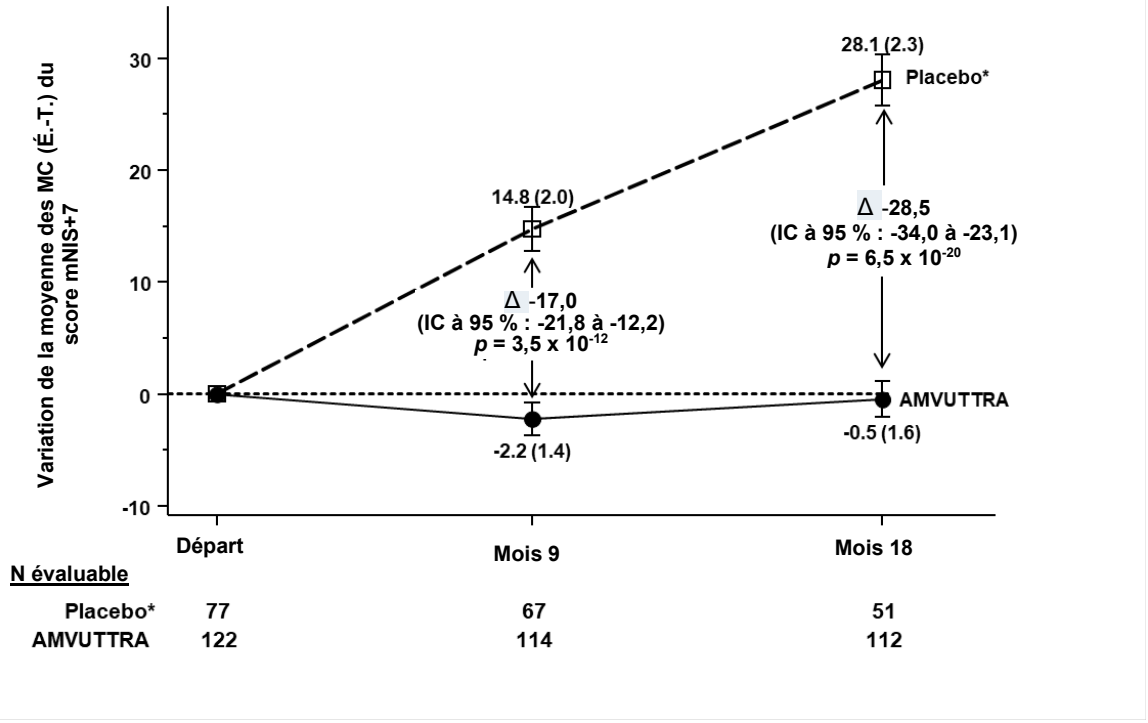
Abréviations : É.-T. = écart-type; ETM = erreur type de la moyenne; IC = intervalle de confiance; MC = moindres carrés; IMCm = indice de masse corporelle modifié; mNIS = score modifié de déficience liée à la neuropathie; QoL-DN = échelle de la qualité de vie associée à une neuropathie diabétique.
[†] Groupe placebo externe de l'essai contrôlé à répartition aléatoire APOLLO.
[§] Un nombre plus faible indique une déficience moins importante/des symptômes moins nombreux.
[¶] IMCm : indice de masse corporelle (IMC; kg/m^2) multiplié par l'albumine sérique (g/L); un nombre plus élevé indique un meilleur état nutritionnel.

Le traitement par AMVUTTRA a entraîné une amélioration du score mNIS+7 par rapport au placebo ($p < 0,0001$) à 9 mois (paramètre d'évaluation principal) et à 18 mois (Tableau 5 et Figure 1).

Un bienfait statistiquement significatif en faveur du traitement par AMVUTTRA a également été démontré pour la variation du score QoL-DN de Norfork entre le début de l'étude et les mois 9 et 18 (Tableau 5).

Le traitement par AMVUTTRA dans l'étude HELIOS-A a également démontré des améliorations statistiquement significatives pour tous les autres critères d'évaluation secondaires mesurés entre le début de l'étude et le mois 9 ou le mois 18, comparativement au groupe placebo externe (tous les groupes : $p < 0,0001$).

Figure 1 – Variation du score mNIS+7 par rapport au début de l'étude (mois 9 et mois 18)



Une diminution du score mNIS+7 indique une amélioration.
Δ indique la différence entre les groupes de traitement, présentée comme la différence moyenne des MC (IC à 95 %) pour AMVUTTRA – placebo.
* Groupe placebo externe provenant de l'essai contrôlé à répartition aléatoire APOLLO.

Les patients ayant reçu AMVUTTRA ont présenté des améliorations semblables en ce qui a trait aux scores mNIS+7 et QoL-DN de Norfolk (total) au mois 9 et au mois 18 par rapport au groupe placebo, et ce, pour tous les sous-groupes, c'est-à-dire peu importe leur âge, leur sexe, leur race, leur région géographique, leur score NIS, leur génotype V30M, leur utilisation antérieure de stabilisateurs de la TTR, le stade de leur maladie (1 et 2) ou s'ils répondaient aux critères prédéfinis d'atteinte cardiaque.

15 Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit médicamenteux.

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale : Le vutrisiran est pharmacologiquement actif chez les singes, mais pas chez les rongeurs ou les lapins.

Dans les études réalisées chez le singe, aucun effet du vutrisiran sur les systèmes cardiovasculaire, respiratoire ou nerveux central n'a été observé avec la dose sans effet observé (DSEO) de 300 mg/kg (la dose la plus élevée évaluée).

Après l'administration répétée d'une dose mensuelle pendant 6 mois chez le rat et 9 mois chez le singe,

les modifications histologiques légères et constantes du foie (hépatocytes, cellules de Kupffer), des reins (tubules rénaux), des ganglions lymphatiques et des sites d'injection (macrophages) ont reflété la distribution et l'accumulation principales du vutrisiran. Cependant, aucune toxicité n'a été identifiée à une ASC plasmatique jusqu'à plus de 1 000 et 3 000 fois supérieure, lorsque normalisée à une administration trimestrielle et par rapport à l'exposition prévue à la dose maximale recommandée chez l'homme [DMRH].

Les échantillons de sérum prélevés chez les rats dans le cadre de l'étude de toxicité à long terme présentaient des résultats négatifs en ce qui concerne la présence d'anticorps anti-médicaments. Chez les singes, 8/32 animaux ont présenté une réponse anticorps anti-médicament positive avec de faibles titres; une positivité initiale (avant la dose) a été observée chez 3 animaux, ce qui suggère la présence d'anticorps préexistants réactifs croisés. Il n'y a eu aucun effet des anticorps anti-médicament sur la pharmacodynamique, la toxicocinétique ou la toxicité du vutrisiran.

Génotoxicité : Le vutrisiran n'était pas mutagène dans le test d'Ames ni clastogène ou aneugène dans le test d'aberration chromosomique des lymphocytes périphériques du sang humain et n'a pas induit de formation de micronoyaux dans la moelle osseuse des rats après son administration sous-cutanée.

Cancérogénicité : Dans une étude de cancérogénicité menée sur 2 ans auprès de rats Sprague-Dawley, aucun signe néoplasique ou prolifératif n'a été observé aux doses les plus élevées évaluées (15 mg/kg [une fois par mois] ou 15 mg/kg [une fois tous les 3 mois] chez les mâles, et 25 mg/kg [une fois par mois] ou 25 mg/kg [une fois tous les 3 mois] chez les femelles). Lorsque les doses sont normalisées en fonction du schéma posologique clinique (une fois tous les 3 mois), les marges d'exposition basées sur l'ASC pour la dose de 15 mg/kg (une fois par mois) et celle de 25 mg/kg (une fois par mois) chez les rats mâles et femelles, respectivement, sont 57 fois et 52 fois supérieures à l'exposition liée à la dose maximale recommandée chez les humains.

Lors d'une étude de cancérogénicité menée sur des souris CD-1, le vutrisiran ne s'est pas révélé cancérogène à la dose maximale testée chez les mâles (13 mg/kg une fois par mois). Après normalisation en fonction du schéma d'administration recommandé chez l'humain, soit une fois tous les 3 mois, la marge d'exposition sur la base des ASC à la dose de 13 mg/kg (une fois par mois) chez les souris mâles correspond à 26 fois l'exposition chez l'humain à la DMRH. Chez les femelles recevant le vutrisiran aux doses de 3, 9 ou 18 mg/kg une fois par mois, il a été noté une tendance liée à la dose statistiquement significative à la survenue d'adénomes et carcinomes hépatocellulaires combinés. Vu l'absence de tels effets chez les mâles et de lésions prénéoplasiques du foie chez les femelles, la pertinence clinique de ces observations chez la souris femelle n'est pas claire.

Toxicité pour la reproduction et le développement : Le vutrisiran n'est pas pharmacologiquement actif chez les rats et les lapins, ce qui limite la prévisibilité de ces études. Les doses hebdomadaires d'un orthologue spécifique au vutrisiran administrées à des rats n'ont pas eu d'incidence sur la fertilité ni sur le développement embryonnaire précoce chez les rates. Cependant, l'impact de la réduction de la TTR et de la vitamine A induite par le vutrisiran n'a pas pu être évalué à l'aide de ce modèle.

Des administrations hebdomadaires de vutrisiran par voie sous-cutanée n'ont pas affecté la fertilité et le développement embryonnaire précoce à plus de 300 fois la DMRH normalisée. Dans une étude embryofœtale avec administration quotidienne de vutrisiran par voie sous-cutanée chez des rates gravides, des effets indésirables sur le poids corporel maternel, la consommation alimentaire, une augmentation de l'accouchement prématuré et une perte post-implantation ont été observés avec une DSENO maternelle de 10 mg/kg/jour qui était plus de 300 fois la DMRH normalisée de 0,005 mg/kg/jour. Selon une réduction indésirable du poids corporel fœtal et d'une augmentation des

variations squelettiques avec les doses ≥ 10 mg/kg/jour, la DSENO fœtale du vutrisiran était de 3 mg/kg/jour, ce qui correspond à 97 fois la DMRH normalisée.

Dans une étude sur le développement embryofœtal, le vutrisiran a été administré par voie sous-cutanée à des lapines gravides à des doses de 0, 3, 10 ou 30 mg/kg/jour pendant l'organogénèse (JG7 au JG19). Aucun effet indésirable sur le développement embryofœtal n'a été observé avec les doses ≤ 30 mg/kg, ce qui correspond à 1 935 fois la DMRH normalisée.

Dans une étude sur le développement prénatal-postnatal, le vutrisiran a été administré par voie sous-cutanée à des rates gravides le JG7, le JG13 et le JG19 et les jours de lactation 6, 12 et 18 à des doses de 0, 5, 10 ou 20 mg/kg. La croissance et le développement des petits n'ont pas été modifiés avec les doses ≤ 20 mg/kg.

Toxicité juvénile : Aucune étude n'a été menée.

Toxicologie particulière : Chez les singes recevant un régime alimentaire à teneur suffisante en vitamine A, des doses sous-cutanées répétées une fois par mois de vutrisiran à 1 et 3 mg/kg ont entraîné des réductions maximales > 95 % des concentrations sériques de la protéine TTR. L'administration sous-cutanée répétée une fois par mois du vutrisiran à une dose ≥ 30 mg/kg a entraîné des réductions durables attendues de la TTR circulante par rapport à la valeur de départ (jusqu'à 99 %), et ce, sans aucun résultat toxicologique apparent. Un effet secondaire sur les concentrations sériques de vitamine A a entraîné une diminution (jusqu'à 89 %). Ces réductions n'ont pas été associées à des signes de carence en vitamine A, tels qu'évalués par des examens ophtalmiques, des électrorétinogrammes et l'histopathologie de l'œil. Cependant, ces résultats peuvent être faussés par le régime alimentaire à teneur suffisante en en vitamine A, dont l'impact n'est pas encore clairement établi. De façon similaire, un effet secondaire sur la thyroxine (diminution allant jusqu'à 48 %) a été observé, mais n'a donné lieu à aucune observation histopathologique relative à la thyroïde.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

[Pr]AMVUTTRA®

vutrisiran injectable

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **AMVUTTRA**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'**AMVUTTRA**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert AMVUTTRA :

AMVUTTRA est utilisé pour traiter la polyneuropathie de stade 1 ou 2 (lésions aux nerfs périphériques) chez les adultes atteints d'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose ATTRh).

Comment fonctionne AMVUTTRA :

L'amylose ATTRh est causée par un problème lié à une protéine présente dans l'organisme appelée « transthyrétine » (TTR). AMVUTTRA agit en diminuant la quantité de la protéine TTR dans l'organisme. Cela peut aider à réduire les symptômes de l'amylose ATTRh.

Les ingrédients d'AMVUTTRA sont :

Ingrédient médicinal : vutrisiran (sous forme de vutrisiran sodique)

Ingrédients non médicinaux : chlorure de sodium, phosphate dibasique de sodium dihydraté, phosphate monobasique de sodium dihydraté, eau pour injection. De l'hydroxyde de sodium et de l'acide phosphorique peuvent être utilisés pour ajuster le pH.

AMVUTTRA se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution pour injection : 25 mg/0,5 ml

N'utilisez pas AMVUTTRA dans les cas suivants :

- Si vous avez déjà eu une réaction allergique grave au vutrisiran ou à l'un des autres ingrédients contenus dans ce médicament. Si vous n'êtes pas certain, communiquez avec votre professionnel de la santé avant de recevoir AMVUTTRA.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser AMVUTTRA, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

Autres mises en garde :

Taux sanguins réduits de vitamine A et supplémentation en vitamine A : Le traitement par AMVUTTRA cause une diminution de la quantité de vitamine A présente dans votre sang. Votre professionnel de la santé vous demandera de prendre un supplément de vitamine A tous les jours. Votre professionnel de la santé vous indiquera la dose de vitamine A qui vous convient. Les signes d'un faible taux de vitamine A peuvent comprendre les suivants :

- problèmes de vue, surtout la nuit,

- sécheresse oculaire,
- mauvaise vision,
- vision floue ou trouble.

Si vous remarquez un changement dans votre vision ou tout autre problème touchant vos yeux pendant votre traitement par AMVUTTRA, parlez-en à votre professionnel de la santé. Ce dernier pourrait vous orienter vers un spécialiste des yeux pour un examen oculaire.

Fertilité : AMVUTTRA réduit la quantité de vitamine A dans votre sang, ce qui peut avoir un effet sur la fertilité. Parlez à votre professionnel de la santé si cela vous préoccupe.

Grossesse et contraception : Avant de commencer votre traitement par AMVUTTRA, avertissez votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou prévoyez de l'être. Votre professionnel de la santé pourrait vous faire passer un test de grossesse avant de commencer le traitement par AMVUTTRA. Vous ne devez pas prendre AMVUTTRA si vous êtes enceinte. AMVUTTRA affecte vos taux de vitamine A, et des taux faibles ou élevés de vitamine A peuvent nuire au bébé. Si vous devenez enceinte pendant que vous êtes traité par AMVUTTRA, avertissez-en **immédiatement** votre professionnel de la santé.

Si vous pouvez devenir enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant que vous prenez AMVUTTRA. Discutez des moyens de contraception appropriés avec votre professionnel de la santé.

Allaitement : Avant de commencer le traitement par AMVUTTRA, informez votre professionnel de la santé si vous allaitez ou prévoyez allaiter. Votre professionnel de la santé et vous devez décider si les bienfaits de l'allaitement sont plus importants que les risques pour votre bébé. Ces risques sont dus au fait que ce médicament pourrait passer dans le lait maternel et on ne sait pas l'effet que celui-ci pourrait avoir sur le bébé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec AMVUTTRA :

Les interactions avec d'autres médicaments ne sont pas connues.

Comment utiliser AMVUTTRA :

- AMVUTTRA vous sera administré par un professionnel de la santé.
- AMVUTTRA est administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée) au niveau du ventre (abdomen), dans le haut du bras ou dans une cuisse.

Dose habituelle :

La dose habituelle recommandée d'AMVUTTRA est de 25 mg une fois tous les 3 mois.

Surdose :

Ce médicament vous sera administré par un professionnel de la santé. Dans l'éventualité peu probable où vous recevriez une dose trop forte (surdose), votre professionnel de la santé vous surveillera afin de détecter la survenue de tout effet secondaire.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'AMVUTTRA, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre

centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous manquez un rendez-vous pour votre injection d'AMVUTTRA, communiquez avec votre professionnel de la santé dès que possible afin de prendre les dispositions nécessaires pour recevoir l'injection omise.

Effets secondaires possibles de l'utilisation d'AMVUTTRA :

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez AMVUTTRA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires très fréquents sont les suivants :

- Douleur dans les articulations (arthralgie)
- Douleur dans les bras, les mains, les pieds et les jambes

Les effets secondaires fréquents sont les suivants :

- Essoufflement (dyspnée)
- Rougeur, douleur, démangeaisons, ecchymose ou chaleur à l'endroit où l'injection a été administrée (réaction au point d'injection)

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Conserver à une température comprise entre 2 °C et 30 °C dans l'emballage d'origine, jusqu'au moment de l'utilisation. Ne pas congeler.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption inscrite sur l'étiquette et la boîte après les lettres « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

- Les médicaments ne devraient pas être jetés avec les eaux usées ni dans les ordures ménagères. Votre professionnel de la santé se chargera de jeter tout médicament n'étant plus utilisé. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

Pour en savoir plus sur AMVUTTRA :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données) et sur le site Web du fabricant (https://www.alnylam.ca/fr) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-256-9526.

Le présent feuillet a été rédigé par Alnylam Netherlands B.V.

Date d'approbation : 2025-07-11