

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Amvuttra 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа вутрисан натрий, еквивалентен на 25 mg вутрисан (vutrisiran) в 0,5 ml разтвор.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция).

Бистър, безцветен до жълт разтвор (рН приблизително 7; осмолалитет 210 до 390 mOsm/kg).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Amvuttra е показан за лечението на наследствена транстиретинова амилоидоза при възрастни пациенти с полиневропатия стадий 1 или стадий 2 (hereditary transthyretin-mediated amyloidosis, hATTR-PN).

Amvuttra е показан за лечението на див тип или наследствена транстиретинова амилоидоза при възрастни пациенти с кардиомиопатия (ATTR-CM).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдението на лекар, който е запознат с лечението на амилоидоза. Лечението трябва да започне възможно най-рано в хода на заболяването, за да предотврати натрупването на инвалидизация.

Дозировка

Препоръчителната доза Amvuttra е 25 mg, прилагана чрез подкожна инжекция веднъж на всеки 3 месеца.

Добавяне на витамин А, приблизително, но не повече от 2 500 IU до 3 000 IU на ден, се препоръчва при пациенти, лекувани с Amvuttra (вж. точка 4.4).

Решението за продължаване на лечението при тези пациенти, чието заболяване прогресира до полиневропатия стадий 3, трябва да се вземе по преценка на лекаря въз основа на общата оценка на ползите и рисковете.

Има ограничени данни за вутрисан при пациенти с клас IV по Нюйоркската сърдечна асоциация (New York Heart Association, NYHA) и при пациенти, които имат едновременно клас

III на NYHA и III стадий по Националния център по амилоидоза (National Amyloidosis Centre, NAC). Ако обаче пациентите, лекувани с вутрисирин, прогресират до тези стадии, тези данни предполагат, че пациентите могат да останат на лечението.

Пропусната доза

Ако се пропусне доза, Amvuttra трябва да се приложи възможно най-скоро. Прилагането на дозата трябва да се поднови на всеки 3 месеца от последно приложената доза.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст ≥ 65 години (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека (общ билирубин ≤ 1 x горна граница на нормата (ULN) и аспартат аминотрансфераза (ACAT) > 1 x ULN, или общ билирубин $> 1,0$ до $1,5$ x ULN и всяка стойност на ACAT) или умерена степен (общ билирубин $> 1,5$ до $3 \times$ ULN и всяка стойност на ACAT) на чернодробно увреждане. Вутрисирин не е проучен при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане и трябва да се използва при тези пациенти само ако очакваната клинична полза превишава потенциалния риск (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] ≥ 30 до < 90 ml/min/1,73 m²). Вутрисирин не е проучен при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност и трябва да се използва при тези пациенти само ако очакваната клинична полза превишава потенциалния риск (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Amvuttra при деца или юноши на възраст < 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Amvuttra е само за подкожно приложение.

Amvuttra може да се прилага от медицински специалист, от пациента или от полагащо грижи лице.

Пациентите или полагащите грижи лица могат да инжектират Amvuttra, след като са получили указания от медицинския специалист за правилната техника на подкожно инжектиране.

Този лекарствен продукт е готов за употреба и само за еднократна употреба.

Огледайте разтвора за частици и промяна на цвета. Да не се използва при промяна на цвета или наличие на частици.

Преди приложение, ако се съхранява на студено, предварително напълнената спринцовка трябва да се остави да се затопли, като картонената опаковка се остави на стайна температура за около 30 минути.

- Подкожната инжекция трябва да се прилага в едно от следните места: корема, бедрата или горната част на ръцете. Ако се инжектира в горната част на ръката, инжекцията трябва да се постави от медицински специалист или от полагащо грижи лице. Amvuttra не трябва да се инжектира в цикатрициална тъкан или в области, които са зачервени, възпалени или оточни.
- Ако се инжектира в корема, областта около пъпа трябва да се избягва.

4.3 Противопоказания

Тежка свръхчувствителност (напр. анафилаксия) към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Дефицит на витамин А

Чрез намаляване на серумния протеин транстиретин (TTR), лечението с Amvuttra води до понижаване на серумните нива на витамин А (ретинол) (вж. точка 5.1). Серумните нива на витамин А под долната граница на нормата трябва да се коригират и всички очни симптоми или признаци, дължащи се на дефицит на витамин А, трябва да бъдат оценени преди започване на лечението с Amvuttra.

Пациентите, получаващи Amvuttra, трябва да приемат допълнително перорално приблизително, но не повече от 2 500 IU до 3 000 IU витамин А на ден с цел намаляване на потенциалния риск от очни симптоми, дължащи се на дефицит на витамин А. Препоръчва се офталмологичен преглед, ако пациентите развият очни симптоми, предполагащи дефицит на витамин А, включително намалено нощно виждане или нощна слепота, персистиращо „сухо око“, възпаление на окото, възпаление или улцерация на роговицата, удебеляване на роговицата или перфорация на роговицата.

През първите 60 дни на бременността, както твърде високите, така и твърде ниските нива на витамин А може да са свързани с повишен риск от малформация на фетуса. Поради това трябва да се изключи бременност преди започване на Amvuttra и жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция (вж. точка 4.6). Ако жената възнамерява да забременее, приложението на Amvuttra и добавянето на витамин А трябва да се прекратят и серумните нива на витамин А трябва да се наблюдават и да се върнат до нормалните, преди да се опита зачеване. Серумните нива на витамин А може да останат понижени за повече от 12 месеца след последната доза Amvuttra.

В случай на непланирана бременност, Amvuttra трябва да се прекрати (вж. точка 4.6). Не могат да бъдат дадени препоръки за това дали да се продължи или прекрати добавянето на витамин А по време на първия триместър на непланирана бременност. Ако се продължи добавянето на витамин А, дневната доза не трябва да превишава 3 000 IU на ден, поради липсата на данни, подкрепящи по-високите дози. След това трябва да се възобнови добавянето на витамин А 2 500 до 3 000 IU на ден през втория и третия триместър, ако серумните нива на витамин А все още не са се нормализирали, поради повишения риск от дефицит на витамин А през третия триместър.

Не е известно дали добавянето на витамин А по време на бременност ще бъде достатъчно, за да предотврати дефицит на витамин А, ако бременната жена продължи да получава Amvuttra. Въпреки това, увеличаването на добавянето на витамин А до над 3 000 IU на ден по време на бременност е малко вероятно да коригира плазмените нива на ретинол поради механизма на действие на Amvuttra и може да бъде вредно за майката и фетуса.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани клинични проучвания за взаимодействия. Не се очаква вутрисиран да причини взаимодействия или да бъде повлиян от инхибитори или индуктори на изоензимите на

цитохром P450, или да модулира активността на транспортерите. Поради това, не се очаква вутрисан да има клинично значими взаимодействия с други лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Лечението с Amvuttra понижава серумните нива на витамин А. Както твърде високите, така и твърде ниските нива на витамин А може да са свързани с повишен риск от малформация на фетуса. Следователно трябва да се изключи бременност преди започване на лечение и жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция. Ако жената възнамерява да забременее, Amvuttra и добавянето на витамин А трябва да се прекратят и серумните нива на витамин А трябва да се наблюдават и да се върнат до нормалните, преди да се опита зачеване (вж. точка 4.4). Серумните нива на витамин А може да останат понижени за повече от 12 месеца след последната доза от лечението.

Бременност

Няма данни относно употребата на Amvuttra при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Поради потенциален тератогенен риск, произтичащ от небалансирани нива на витамин А, Amvuttra не трябва да се използва по време на бременност. Като предпазна мярка, нивата на витамин А (вж. точка 4.4) и тиреостимулиращия хормон трябва да се измерят на ранен етап на бременността. Трябва да извърши внимателно проследяване на фетуса, особено по време на първия триместър.

Кърмене

Не е известно дали вутрисан се екскретира в кърмата. Има недостатъчна информация за екскрецията на вутрисан в млякото на животни (вж. точка 5.3).

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с Amvuttra, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на Amvuttra върху фертилитета при хора. Не е наблюдаван ефект върху фертилитета в проучвания при мъжки и женски животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Amvuttra не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Табличен списък на нежеланите реакции

Профилът на безопасност на Amvuttra е определен въз основа на данните от рандомизирани контролирани клинични проучвания фаза 3. Нежеланите реакции, съобщени в сборните данни от проучванията HELIOS-A и HELIOS -B, са представени в Таблица 1. Нежеланите реакции са представени като предпочитани термини по MedDRA и по системо-органен клас (СОК) по MedDRA. Честотата на нежеланите реакции е представена в следната категория: Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$).

Таблица 1: Нежелани реакции, съобщени за Amvuttra

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакция на мястото на инжектиране ^a	Чести
Изследвания	Повишена аланин трансаминаза	Чести
	Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Чести
^a Съобщените симптоми включват образуване на синини, еритем, болка, сърбеж и затопляне. Реакциите на мястото на инжектиране са били леки, преходни и не са довели до прекратяване на лечението		

Описание на избрани нежелани реакции

Изследвания на чернодробната функция

В проучването HELIOS-B 97 (30%) пациенти, лекувани с Amvuttra, и 78 (24%) пациенти на плацебо са имали леко повишена аланин аминотрансфераза (ALT) със средна стойност над ULN и по-малка или равна на 3×ULN. Всички пациенти, лекувани с Amvuttra с леки повишения на ALT, са асимптоматични и при повечето от тях нивата на ALT се нормализират при продължаване на прилагането.

Имуногенност

В проучванията HELIOS-A и HELIOS-B съответно 4 (3,3%) и 1 (0,3%) от пациентите, лекувани с Amvuttra, развиват анти-лекарствени антитела (anti-drug antibodies, ADA). И в двете проучвания титрите на ADA са ниски и временни, без данни за влияние върху клиничната ефикасност, безопасност или профилите на фармакокинетика или фармакодинамика на вутрисан.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране е препоръчително пациентът да се наблюдава според медицинските показания за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се приложи подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства за нервна система; АТС код: N07XX18

Механизъм на действие

Amvuttra съдържа вутрисан, химически стабилизирана, двойноверижна малка интерферираща рибонуклеинова киселина (siRNA), която е специфично насочена към вариантен и/или див тип транскрипционен (TTR) информационна (матрична) РНК (mRNA) и е ковалентно свързана с лиганд-съдържащи три N - ацетилглюкозаминови (GalNAc) остатъка, за да позволи доставяне на siRNA до хепатоцитите.

Чрез естествен процес, наречен РНК интерференция (RNAi), вутрисан причинява каталитично разграждане на *TTR* mRNA в черния дроб, което води до намаляването на серумните нива на вариантен и див тип амилоидогенен *TTR* протеин, като по този начин намалява отлагането на *TTR* амилоид в тъканите.

Фармакодинамични ефекти

В HELIOS-A средният серумен *TTR* се понижава бързо още на Ден 22, със средно понижение на *TTR* близо до стационарно състояние 73% до Седмица 6. При многократно прилагане на 25 mg веднъж на всеки 3 месеца, средното понижение на серумния *TTR* след 9 и 18 месеца лечение е съответно 83% и 88%. Подобни понижения на *TTR* са наблюдавани независимо от генотипа (V30M или не-V30M), предходна употреба на *TTR* стабилизатор, тегло, пол, възраст или раса.

В HELIOS-B профилът на средно понижение на серумния *TTR* съответства на този, наблюдаван в HELIOS-A, и е сходен във всички проучвани подгрупи (възраст, пол, раса, телесно тегло, статус на антилекарствени антитела [ADA], тип на заболяването *ATTR* [див тип или наследствено], клас по NYHA и употреба на тафамидис на изходно ниво).

Серумният *TTR* е носител на ретинол-свързващ протеин 4, който е основният носител на витамин А в кръвта. В HELIOS-A Amvuttra понижава серумните нива на витамин А със средни максимални и минимални понижения в стационарно състояние съответно 70% и 63% (вж. точки 4.4 и 4.5). В HELIOS-B пониженията на серумния витамин А съответстват на тези, наблюдавани в HELIOS-A.

В HELIOS-B NT-proBNP и тропонин I, сърдечни биомаркери, свързани със сърдечна недостатъчност, показват относителна стабилност при пациентите, лекувани с Amvuttra, по отношение на медианата на промяната от изходното ниво до Месец 30 в общата популация (NT-proBNP: 9% увеличение; тропонин I: 10% намаление), докато нивата при пациентите на плацебо показват влошаване (NT-proBNP: 52% увеличение; тропонин I: 22% увеличение). Подобни тенденции се наблюдават и при популацията на монотерапия.

В HELIOS-B централно оценяваните ехокардиограми показват намаление спрямо плацебо в полза на Amvuttra на дебелината на стената на лявата камера (средна разлика LS: -0,4 mm [95% CI -0,8; -0,0]) и лонгитудиналния стрейн (средна разлика LS: -1,23% [95% CI -1,73; -0,73]) в общата популация. Резултатите в популацията на монотерапия са сходни.

Клинична ефикасност и безопасност

hATTR амилоидоза с полиневропатия

Ефикасността на Amvuttra е проучена в глобално, рандомизирано, открито клинично проучване (HELIOS-A) при възрастни пациенти с *hATTR*-PN. Пациентите са рандомизирани в съотношение 3:1 да получават 25 mg Amvuttra (N=122) подкожно веднъж на всеки 3 месеца или 0,3 mg/kg патисан (N=42) интравенозно веднъж на всеки 3 седмици. Периодът на лечение в проучването е проведен в продължение на 18 месеца с два анализа в Месец 9 и Месец 18. Деведесет и седем процента (97%) от пациентите, лекувани с Amvuttra, са провели поне 18 месеца от назначените лечения (вутрисан или патисан). Оценките на ефикасността са въз основа на сравнение на рамото на вутрисан от проучването с външна група на плацебо (рамо на плацебо от фаза 3 проучването APOLLO), съдържаща подобна популация от пациенти с *hATTR*-PN. Оценката за неинфериорност на понижението на серумния *TTR* е на базата на сравнение на рамото за вутрисан с рамото за патисан в рамките на проучването.

От пациентите, които получават Amvuttra, медианата на възрастта на пациентите на изходно ниво е била 60 години (диапазон от 34 до 80 години), 38% са били ≥ 65 години, а 65% от пациентите са били от мъжки пол. Представени са двадесет и два (22) различни *TTR* варианта: V30M (44%), T60A (13%), E89Q (8%), A97S (6%), S50R (4%), V122I (3%), L58H (3%) и други

(18%). Двадесет процента (20%) от пациентите имат V30M генотип и ранна поява на симптоми (на възраст < 50 години). На изходно ниво 69% от пациентите са със заболяване стадий 1 (без нарушение на ходенето; предимно лека сензорна, двигателна и автономна невропатия на долните крайници) и 31% имат заболяване стадий 2 (необходима помощ при ходене; умерено увреждане на долните крайници, горните крайници и торса). Няма пациенти със заболяване стадий 3. Шестдесет и един процента (61%) от пациентите имат предходно лечение с TTR тетрамер стабилизатори. Според класификацията за сърдечна недостатъчност на Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA), 9% от пациентите имат клас I и 35% имат клас II. Тридесет и три процента (33%) от пациентите отговарят на предварително дефинираните критерии за сърдечно засягане (дебелина на стената на лявата камера на изходно ниво ≥ 13 mm без анамнеза за хипертония или заболяване на аортната клапа).

Първичната крайна точка за ефикасност е промяната от изходното ниво до Месец 18 в скората по модифицираната Скала за оценка на невропатично увреждане +7 (Neuropathy Impairment Score +7, mNIS+7). Тази крайна точка е съставен измерител за двигателна, сензорна и автономна невропатия, включително оценки на двигателната сила, рефлексите, количествено сензорно изследване, проучвания на нервната проводимост и постурално кръвно налягане със скор от 0 до 304 точки, където по-висок скор означава влошаващо се увреждане.

Промяната от изходно ниво до Месец 18 в общия скор по въпросника Norfolk за качество на живот-диабетна невропатия (Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy, QoL-DN) е оценена като вторична крайна точка. Въпросникът Norfolk QoL-DN (докладван от пациента) включва области, свързани с функциите на малките влакна, големите влакна и автономната нервна система, симптоми на полиневропатия и дейности от ежедневието с общ скор вариращ от 4 до 136, където по-висок скор показва влошено качество на живот.

Другите вторични крайни точки включват скорост на ходене (10-метров тест с ходене), хранителен статус (mBMI) и докладвана от пациента способност за извършване на дейности от ежедневието и социално участие (Обща скала на Rasch за инвалидност Rasch-Built Overall Disability Scale /[R-ODS]).

Лечението с Amvuttra в проучването HELIOS-A демонстрира статистически значими подобрения във всички крайни точки (Таблица 2 и Фигура 1), измерени от изходно ниво до Месец 9 и 18, в сравнение с външната група на плацебо от проучването APOLLO (всички $p < 0,0001$).

Усредненото във времето понижение в проценти на най-ниско ниво на TTR до Месец 18 е 84,7% за вутрисирани и 80,6% за патисирани. Понижението в проценти на серумните нива на TTR в рамото на вутрисирани е не по-слабо (според предварително дефинираните критерии) от това в рамото на патисирани в рамките на проучването до Месец 18 с медиана на разликата 5,3% (95% CI 1,2%, 9,3%).

Таблица 2: Обобщение на резултатите за клинична ефикасност от проучването HELIOS-A

Крайна точка ^a	Исходно ниво, средно (SD)		Промяна спрямо изходното ниво, LS mean (SEM)		Amvuttra - Плацебо ^b Разлика в лечението, LS mean (95% CI)	p-стойност
	Amvuttra N=122	Плацебо ^b N=77	Amvuttra	Плацебо ^b		
Месец 9						
mNIS+7 ^b	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 ^b	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-3,3 (1,7)	12,9 (2,2)	-16,2 (-21,7, -10,8)	p<0,0001
10-метров тест с ходене (m/sec) ^f	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	0 (0,02)	-0,13 (0,03)	0,13 (0,07, 0,19)	p<0,0001
Месец 18						
mNIS+7 ^b	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 ^b	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-1,2 (1,8)	19,8 (2,6)	-21,0 (-27,1, -14,9)	p<0,0001
10-метров тест с ходене (m/sec) ^f	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 ^d	1057,5 (233,8)	989,9 (214,2)	25,0 (9,5)	-115,7 (13,4)	140,7 (108,4, 172,9)	p<0,0001
R-ODS ^e	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

Съкращения: CI=доверителен интервал; LS mean=средна стойност на най-малките квадрати; mBMI=модифициран индекс на телесна маса; mNIS=модифициран Скор за невропатично увреждане; QoL-DN=Качество на живот - диабетна невропатия; SD=стандартно отклонение; SEM=стандартна грешка от средната стойност

^a Всички крайни точки за Месец 9, анализирани чрез ковариационен анализ (ANCOVA) с метода за множествени импутации (MI) и всички за Месец 18, анализирани с използване на модела със смесени ефекти за повторени измервания (MMRM)

^b Външна група на плацебо от рандомизираното контролирано проучване APOLLO

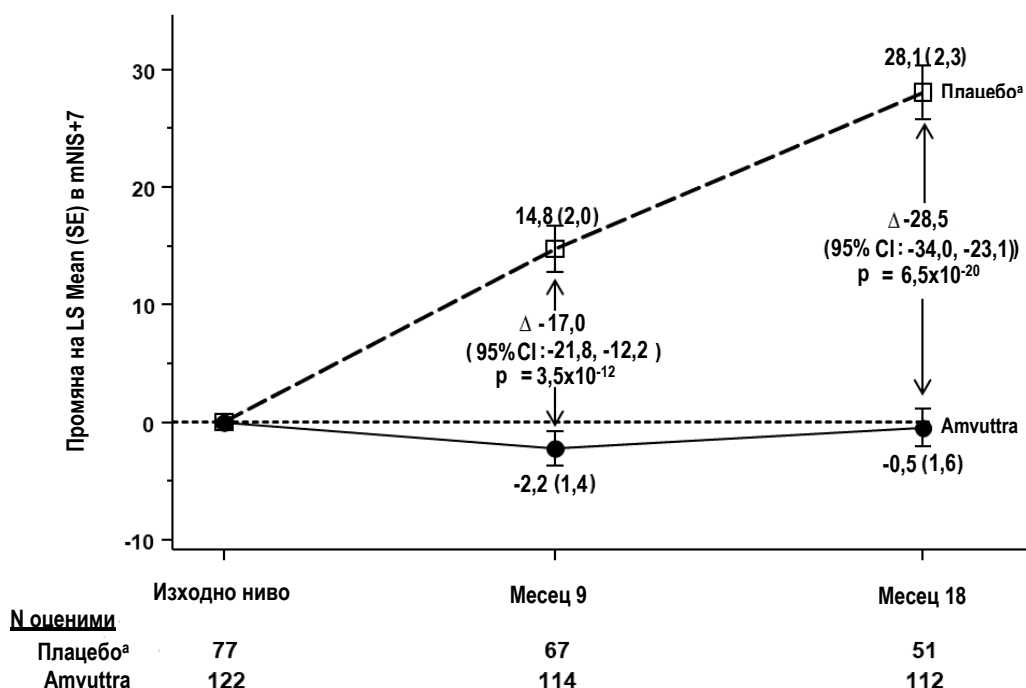
^b По-ниското число показва по-малко увреждане/по-малко симптоми

^f По-високото число показва по-малка инвалидност/по-малко увреждане

^d mBMI: индекс на телесна маса (BMI; kg/m²) умножен по серумен албумин (g/L); по-високото число показва по-добър хранителен статус.

^e По-високото число показва по-малка инвалидност/по-малко увреждане.

Фигура 1: Промяна от изходно ниво в mNIS+7 (Месец 9 и Месец 18)



Понижение в mNIS+7 показва подобрене

Δ показва разлика в лечението между групите, показано като разлика в LS mean (95% CI) за AMVUTTRA – външно плацебо

Всички крайни точки за Месец 9, анализирани чрез ковариационен анализ (ANCOVA) с метода за множествени импутации (MI) и всички за Месец 18, анализирани с използване на модела със смесени ефекти за повторени измервания (MMRM)

^a Външна група на плацебо от рандомизираното контролирано проучване APOLLO

Пациентите, получаващи Amvuttra, имат сходна полза в сравнение с плацебо, по отношение на mNIS+7 и общия скор по Norfolk QoL-DN в Месец 9 и Месец 18 във всички подгрупи, включително по възраст, пол, раса, регион, скор по NIS, статус за V30M генотип, предходна употреба на TTR стабилизатор, стадий на заболяването и пациентите със или без предварително дефинирани критерии за сърдечно засягане.

N-терминалният прохормон-B-тип натриуретичен пептид (NT-proBNP) е прогностичен биомаркер за сърдечна дисфункция. Стойностите на изходно ниво на NT-proBNP (средно геометрично) са съответно 273 ng/l и 531 ng/l при пациенти, лекувани с Amvuttra и с плацебо. На 18-тия месец, средните геометрични нива на NT-proBNP са понижени с 6% при пациентите на Amvuttra, а при тези на плацебо има повишение с 96%.

Централно оценените ехокардиограми показват промени в дебелината на стената на лявата камера (разлика на LS mean: -0,18 mm [95% CI -0,74, 0,38]) и лонгитудинален стрейн (разлика на LS mean: -0,4% [95% CI -1,2, 0,4]) при лечение с Amvuttra спрямо плацебо.

wtATTR или hATTR амилоидоза с кардиомиопатия

Ефикасността на Amvuttra е проучена в глобално, рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано клинично проучване (HELIOB) при възрастни пациенти с ATTR-CM.

Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават 25 mg Amvuttra подкожно веднъж на всеки 3 месеца или съответното плацебо. На изходно ниво 40% от пациентите са получавали лечение с тафамидис. Назначеното лечение е стратифицирано според употребата на тафамидис на изходното ниво, типа на заболяването ATTR (wtATTR или hATTR амилоидоза), както и според тежестта на заболяването и възрастта на изходно ниво (клас I или II по NYHA и възраст < 75 години спрямо всички останали).

При пациентите, които са получавали Amvuttra на изходно ниво, медианата на възрастта е 77 години (диапазон от 45 до 85 години) и 92% са от мъжки пол. Осемдесет и пет процента (85%) от пациентите са от европейската раса, 7% са чернокожи или афроамериканци, 6% са от азиатски произход. Осемдесет и девет процента (89%) от пациентите имат wtATTR амилоидоза, а 11% имат hATTR амилоидоза. Според класификацията на сърдечната недостатъчност (СН) по NYHA 15% от пациентите имат клас I, 77% клас II, а 8% клас III със стадий на заболяването ATTR 1 или 2 по NAC. Демографските данни на пациентите и изходните характеристики на заболяването са сходни между групите на лечение.

Първичната крайна точка за ефикасност е съставният резултат от смъртност поради всякакви причини и рекурентни СС събития (СС хоспитализации и спешни визити по повод на сърдечна недостатъчност [ССН]) по време на двойнослепото лечение с продължителност до 36 месеца, оценени в общата популация и в популацията на монотерапия (определена като пациенти, които не са получавали тафамидис на изходно ниво на проучването).

Приложението на Amvuttra води до значимо намаляване на риска от смърт поради всякакви причини и рекурентни СС събития в сравнение с плацебо в общата популация и в популацията на монотерапия съответно с 28,2% и 32,8% (Таблица 3). Приблизително 77% от всички смъртни случаи в HELIOS-B са свързани със СС заболявания. Честотата на смъртните случаи, свързани и несвързани със СС, е по-ниска при пациентите, лекувани с Amvuttra, в сравнение с плацебо. От общия брой СС събития 87,9% са СС хоспитализации, а 12,1% са визити поради ССН. На Фигура 2 е представена крива на Kaplan-Meier, илюстрираща времето до първото СС събитие или смърт по всякакви причини.

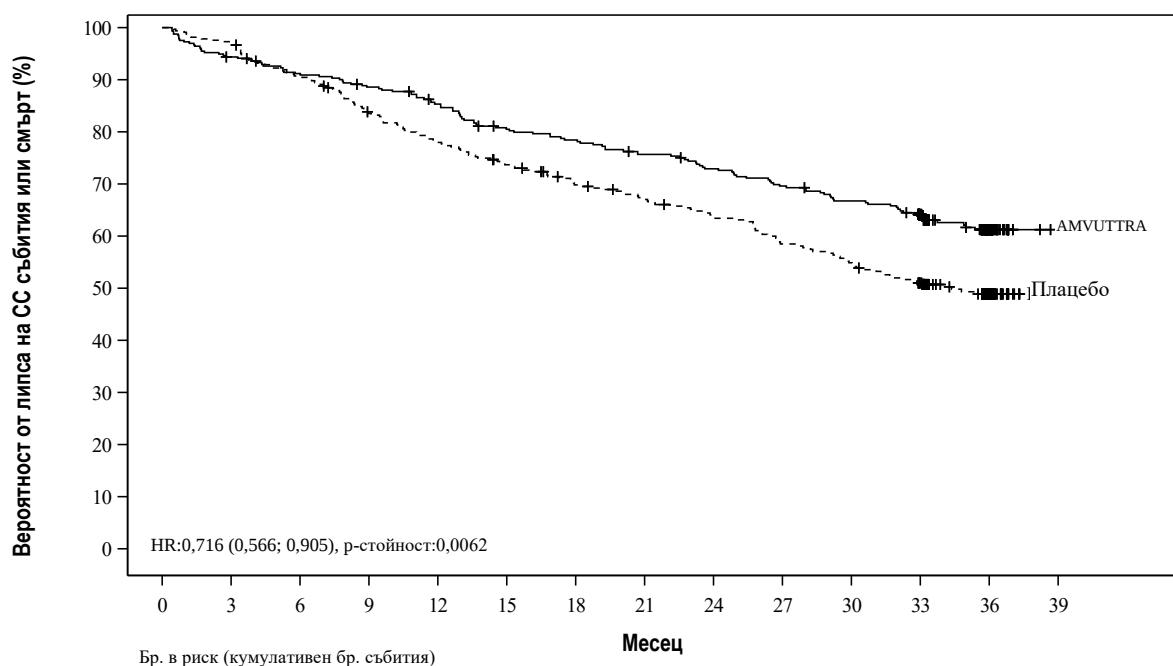
И двата компонента на първичната съставна крайна точка поотделно допринасят за ефекта от лечението в общата популация и в популацията на монотерапия (Таблица 3).

При анализа на вторичната крайна точка смърт поради всякакви причини на данни до Месец 42, включващ данни за преживяемостта на всички пациенти от двойнослепия период и за допълнителни максимум 6 месеца, Amvuttra води до 35,5% намаление на риска от смърт в сравнение с плацебо в общата популация (коефициент на риск: 0,645; 95% CI: 0,463; 0,898; $p=0,0098$) и до 34,5% намаление в популацията на монотерапия (коефициент на риск: 0,655; 95% CI: 0,440; 0,973; $p=0,0454$).

Таблица 3: Първична съставна крайна точка и нейните отделни компоненти в HELIOS-B

Крайна точка		Обща популация		Популация на монотерапия	
		Amvuttra (N=326)	Плацебо (N=328)	Amvuttra (N=196)	Плацебо (N=199)
Първична съставна крайна точка ^a	Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,718 (0,555; 0,929)		0,672 (0,487; 0,929)	
	<i>p</i> -стойност ^b	0,0118		0,0162	
Компоненти на първичната съставна крайна точка					
Смърт по всякакви причини	Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,694 (0,490; 0,982)		0,705 (0,467; 1,064)	
СС хоспитализации и визити поради ССН	Съотношение на относителните честоти (95% CI) ^c	0,733 (0,610; 0,882)		0,676 (0,533; 0,857)	
Съкращения: CI=доверителен интервал; СС=сърдечносъдови; ССН= сърдечна недостатъчност, изискваща спешна намеса Сърдечната трансплантация и поставянето на помощно устройство в лявата камера се считат за смърт. Смъртните случаи след преустановяване на проучването са включени в анализа на компонента смърт поради всякакви причини.					
^a Първичната съставна крайна точка се определя като: съставен резултат от смърт по всякакви причини и рекурентни СС събития. Първичният анализ включва най-малко 33 месеца (и до 36 месеца) проследяване на всички пациенти.					
^b Коефициентът на риск (95% CI) и <i>p</i> -стойността се основават на модифициран модел на Andersen-Gill.					
^c Коефициентът на риск (95% CI) се основава на модел на Cox за пропорционалност на риска.					
^d Съотношението на относителните честоти (95% CI) се основава на модел на поасонова регресия.					

Фигура 2: Време до първо СС събитие или смърт по всякакви причини (обща популация)



Плацебо	328 (0)	317 (11)	295 (31)	270 (53)	253 (70)	237 (84)	221 (96)	210 (105)	199 (115)	183 (131)	172 (142)	155 (154)	52 (159)	0 (159)
AMVUTTRA	326 (0)	306 (19)	294 (30)	284 (39)	271 (50)	254 (65)	247 (72)	237 (81)	227 (90)	216 (101)	206 (110)	185 (118)	62 (125)	0 (125)

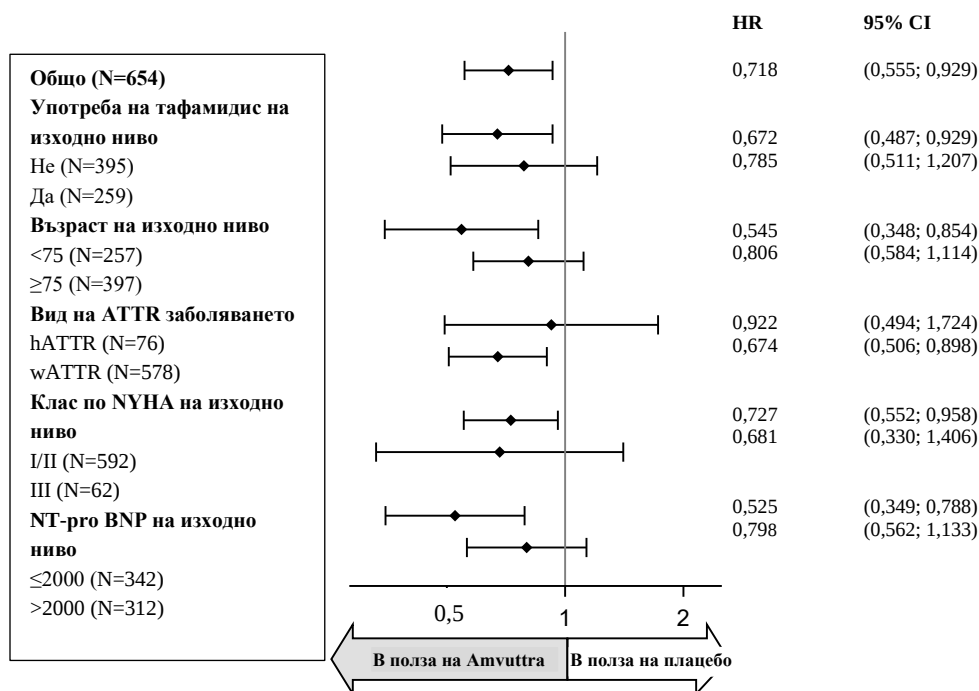
Съкращения: CI=доверителен интервал; СС=сърдечносъдови; HR = коефициент на риск.

Сърдечната трансплантация и поставянето на помощно устройство в лявата камера се считат за смърт. Кривите на Kaplan-Meier са коригирани по отношение на изходните характеристики на заболяването, като е използван методът за претегляне на обратната вероятност за лечение. HR и 95% CI се основават на модела на Cox за пропорционалност на риска, а *p*-стойността се основава на log-rank тест.

Резултатите от подгруповия анализ на първичната съставна крайна точка са в полза на Amvuttra във всички предварително определени подгрупи в общата популация и в популацията на

монотерапия. В подгрупата на пациентите, получавали тафамидис като основно лечение, Amvuttra води до 21,5% числено намаление на риска от смърт по всякакви причини и рекурентни СС събития в сравнение с плацебо (коефициент на риск: 0,785; 95% CI: 0,511; 1,207) (Фигура 3).

Фигура 3: Подгрупови анализи на първичната съставна крайна точка (обща популация)



Съкращения: ATTR = транстиретинова амилоидоза; CI = доверителен интервал; hATTR = наследствена транстиретинова амилоидоза; HR = коефициент на риск; NT-proBNP = N-терминален прохормон на натриуретичния пептид тип B; NYHA = New York Heart Association; wtATTR = див тип транстиретинова амилоидоза.
HR и 95% CI се основават на анализи по модифициран модел на Andersen-Gill.

Ефектът от лечението с Amvuttra върху функционалния капацитет, здравословното състояние и качеството на живот, отчетени от пациентите, и тежестта на симптомите на сърдечна недостатъчност са оценени съответно чрез промяната от изходното ниво до Месец 30 в 6-минутния тест с ходене (6-MWT), скората по Въпросника за кардиомиопатия на Канзас Сити - общо резюме (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary, KCCQ-OS) и класа по NYHA. Въпросникът KCCQ-OS се състои от четири домейна, включително общи симптоми (честота на симптомите и бремe на симптомите), физическо ограничение, качество на живот и социално ограничение. Скорът от общото резюме и скорoвете от домейните варират от 0 до 100, като по-високите скорoве означават по-добро здравословно състояние.

Статистически значим ефект от лечението в полза на Amvuttra е наблюдаван по отношение на разстоянието от 6-MWT, скората по KCCQ-OS и стабилизиране или подобрене на класа по NYHA както в общата популация, така и в популацията на монотерапия (Таблица 4), като резултатите се наблюдават във всички проучвани подгрупи. Ефектът от лечението по отношение на скората KCCQ-OS е сходен и в четирите домейна.

Таблица 4. Промяна спрямо изходното ниво на разстоянието в 6-MWT, скората по KCCQ-OS и класа по NYHA на Месец 30

	Обща популация		Популация на монотерапия	
	Amvuttra (N=326)	Плацебо (N=328)	Amvuttra (N=196)	Плацебо (N=199)
6-MWT (метри)				
Средна стойност на изходно ниво (SD)	372 (104)	377 (96)	363 (103)	373 (98)
Промяна от изходното ниво на Месец 30, средна стойност на LS (SE) ^a	-45 (5)	-72 (5)	-60 (7)	-92 (6)
Разлика в лечението от плацебо, средна стойност на LS (95% CI) <i>p</i> -стойност ^{a,б}	26 (13, 40) <0,0001		32 (14, 50) 0,0005	
KCCQ-OS (точки)				
Средна стойност на изходно ниво (SD)	73 (19)	72 (20)	70 (20)	70 (21)
Промяна от изходното ниво на Месец 30, средна стойност на LS (SE) ^a	-10 (1)	-15 (1)	-11 (2)	-19 (2)
Разлика в лечението спрямо плацебо, средна стойност на LS (95% CI) <i>p</i> -стойност ^{a,б}	6 (2, 9) 0,0008		9 (4, 13) 0,0003	
Клас по NYHA				
% пациенти със стабилен или подобрен клас по NYHA на Месец 30	68	61	66	56
Разлика спрямо плацебо, (%) (95% CI) ^в <i>p</i> -стойност ^в	9 (1, 16) 0,0217		13 (3, 22) 0,0121	
Съкращения: 6-MWT = 6-минутен тест с ходене; KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, LS = най-малки квадрати; CI = доверителен интервал; SD = стандартно отклонение; SE = стандартна грешка; NYHA = New York Heart Association				
^a За оценки, липсващи поради смърт (включително сърдечна трансплантация и поставяне на помощно устройство в лявата камера), и невъзможност за ходене в резултат на прогресия на заболяването ATTR (приложимо само за 6-MWT), данните са вписани чрез извадка от най-лошите 10% от наблюдаваните промени.				
^б Изчислена по модел MMRM (смесен модел на многократни измервания).				
^в Въз основа на метода на Cochran-Mantel-Haenszel.				

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с вутрисан във всички подгрупи на педиатричната популация при hATTR амилоидоза (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на Amvuttra са характеризирани чрез измерване на плазмените и уринни концентрации на вутрисан.

Абсорбция

След подкожно приложение вутрисан се абсорбира бързо с време до максимална плазмена концентрация (t_{max}) 3,0 (диапазон: 2,0 до 6,5) часа. При препоръчителната схема на прилагане 25 mg веднъж на всеки 3 месеца подкожно, средните пикови концентрации (% коефициент на вариация [%CV]) в стационарно състояние (C_{max}) и площ под кривата на концентрацията във

времето от 0 до 24 часа (AUC_{0-24}) са съответно 0,12 $\mu\text{g/ml}$ (64,3%) и 0,80 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (35,0%). Няма кумулиране на вутрисирани в плазмата след многократно прилагане на всеки три месеца.

Разпределение

Вутрисирани се свързва с плазмените протеини в над 80% в диапазона на концентрациите, наблюдавани при хора при доза 25 mg веднъж на всеки 3 месеца подкожно. Свързването с плазмените протеини на вутрисирани зависи от концентрацията и намалява с повишаването на концентрациите на вутрисирани (от 78% при 0,5 $\mu\text{g/ml}$ до 19% при 50 $\mu\text{g/ml}$). Популационната оценка за привидния обем на разпределение (V_d/F) на вутрисирани в централния компартимент при хора е 10,2 l (% относителна стандартна грешка [RSE]=5,71%). Вутрисирани се разпределя основно в черния дроб след подкожно приложение.

Биотрансформация

Вутрисирани се метаболизира чрез ендо- и екзо-нуклеази до къси нуклеотидни фрагменти с различни размери в рамките на черния дроб. Няма основни циркулиращи метаболити при хора. In vitro проучвания показват, че вутрисирани не се метаболизира чрез CYP450 ензимите.

Елиминиране

След единична 25 mg подкожна доза, медианата на привидния плазмен клирънс е 21,4 (диапазон: 19,8, 30,0) l/ч. Медианата на терминалния полуживот на елиминиране ($t_{1/2}$) на вутрисирани е 5,23 (диапазон: 2,24, 6,36) часа. След единична подкожна доза от 5 до 300 mg, средната фракция на непроменено активно вещество, елиминирано в урината, е в диапазон от 15,4 до 25,4%, а средният бъбречен клирънс е в диапазон от 4,45 до 5,74 l/ч за вутрисирани.

Линейност/нелинейност

След единична подкожна доза в диапазона от 5 до 300 mg е доказано, че $C_{\max}$ на вутрисирани е пропорционална на дозата, докато площта под кривата концентрация-време от момента на прилагане, екстраполиран до безкрайност (AUC_{inf}) и площта под кривата концентрация-време от момента на прилагане до последната измерима концентрация (AUC_{last}) са малко повече от пропорционални на дозата.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Популационните фармакокинетични/фармакодинамични анализи при здрави участници и при пациенти с hATTR амилоидоза (n=202) са показали дозозависима връзка между прогнозираните чернодробни концентрации на вутрисирани и пониженията на серумния TTR. Прогнозираните от модела медиани на пикови, най-ниски и средни понижения на TTR в стационарно състояние са съответно 88%, 86% и 87%, потвърждавайки минимална вариабилност от пик до най-ниско ниво при 3-месечната схема на прилагане на дозата. Ковариационният анализ показва сходни понижения на TTR при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане или лека степен на чернодробно увреждане, както и по пол, раса, предходна употреба на TTR стабилизатори, генотип (V30M или не-V30M), възраст и тегло.

Специални популации

Пол и раса

Клиничните проучвания не са установили значителни различия във фармакокинетичните параметри в стационарно състояние или понижението на TTR според пол или раса.

Пациенти в старческа възраст

В проучването HELIOS-A, 46 (38%) пациенти, лекувани с вутрисирани са на възраст ≥ 65 години и 7 (5,7%) от тези пациенти са на възраст ≥ 75 години. В проучването HELIOS-B 299 (91,7%) пациентите, лекувани с вутрисирани, са на възраст ≥ 65 години, с медиана на възрастта

77,0 години, а 203 (62,3%) от тях са на възраст ≥ 75 години. Няма значителни различия във фармакокинетичните параметри в стационарно състояние или понижението на TTR.

Чернодробно увреждане

Клиничните проучвания не показват въздействие на леката (общ билирубин $\leq 1 \times \text{ULN}$ и ACAT $> 1 \times \text{ULN}$, или общ билирубин $> 1,0$ до $1,5 \times \text{ULN}$ и всяка стойност на ACAT) или умерената степен (общ билирубин $> 1,5$ до $3 \times \text{ULN}$ и всяка стойност на ACAT) на чернодробно увреждане върху експозицията на вутрисирани или понижението на TTR в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция. Вутрисирани не са проучвани при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Клиничните проучвания не показват въздействие на леката или умерена степен на бъбречно увреждане ($\text{eGFR} \geq 30$ до $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) върху експозицията на вутрисирани или понижението на TTR в сравнение с участници с нормална бъбречна функция. Вутрисирани не са проучвани при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обща токсикология

Многократно подкожно прилагане на вутрисирани веднъж месечно в доза $\geq 30 \text{ mg/kg}$ при маймуни води до очакваните поддържани понижения на циркулиращия TTR (до 99%) и витамин А (до 89%) без каквито и да било явни токсикологични находки.

След многократно прилагане на дози веднъж месечно в продължение на до 6 месеца при плъхове и на 9 месеца при маймуни, леките и последователни нежелани хистологични промени в черния дроб (хепатоцити, клетки на Kupffer), бъбреците (бъбречни тубули), лимфните възли и местата на инжектиране (макрофаги) отразяват основното разпределение и кумулиране на вутрисирани. Въпреки това, не са установени токсичности при повече от 1 000- и 3 000 пъти по-висока плазмена AUC, когато се нормализира към прилагане на всеки три месеца и в сравнение с очакваната експозиция при максималната препоръчителна доза при хора [MRHD].

Генотоксичност/канцерогенност

Вутрисирани не проявява генотоксичен потенциал *in vitro* и *in vivo*. Вутрисирани не са канцерогенни при плъхове и мъжки мишки. При женски мишки, третирани веднъж месечно с вутрисирани 3, 9 или 18 mg/kg , се наблюдава статистически значима дозозависима тенденция за комбинирани хепатоцелуларни аденоми и карциноми с неизвестно значение за хората. Канцерогенният потенциал на вутрисирани се счита за нисък, ако се вземат предвид всички данни за токсичността.

Репродуктивна токсичност

Вутрисирани не са фармакологично активни при плъхове и зайци, което ограничава прогностичната стойност на тези изследвания. Въпреки това, единична доза на специфичен за плъховете ортолог за вутрисирани не повлиява фертилитета и ранното ембрионално развитие в комбинирано проучване при плъхове.

Ежеседмични подкожни приложения на вутрисирани не са повлияли върху фертилитета и ранното ембрионално развитие при повече от 300 пъти по-висока от нормализираната MRHD. В ембриофетално проучване с ежедневно подкожно прилагане на вутрисирани при бременни плъхове, са наблюдавани нежелани ефекти върху телесното тегло и консумацията на храна на майката, по-високо ниво на преждевременно раждане и загуба след имплантация при NOAEL за майката 10 mg/kg/ден , която е била повече от 300 пъти по-висока от нормализираната MRHD.

0,005 mg/kg/ден. Въз основа на нежеланото намаление на телесното тегло на фетуса и повишени скелетни вариации при доза ≥ 10 mg/kg/ден, феталната NOAEL на вутрисиран е 3 mg/kg/ден, която е 97 пъти по-висока от нормализираната MRHD.

В проучване на ембрио-феталното развитие при бременни зайци, не са наблюдавани нежелани ефекти върху ембрио-феталното развитие при доза ≤ 30 mg/kg/ден вутрисиран, която е над 1 900 пъти по-висока от нормализираната MRHD.

В проучване на пренаталното-постнаталното развитие, подкожното прилагане на вутрисиран на всеки 6^{ти} ден не е имало ефект върху растежа и развитието на потомството при NOAEL 20 mg/kg, която е над 90 пъти по-висока от нормализираната MRHD.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат
Динатриев фосфат дихидрат
Натриев хлорид
Вода за инжекции
Натриев хидроксид (за коригиране на pH)
Фосфорна киселина (за коригиране на pH).

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30° C. Да не се замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с 29 G игла от неръждаема стомана, с предпазител на иглата.

Amvuttra се предлага в опаковки, съдържащи една предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1681/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 септември 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Amvuttra 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
вутрисан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа вутрисан натрий, еквивалентен на 25 mg вутрисан в 0,5 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, натриев хидроксид, фосфорна киселина, вода за инжекции

За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

25 mg/0,5 ml

1 предварително напълнена спринцовка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Само за еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30° C.

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Alnylam Netherlands B.V.

Antonio Vivaldistraat 150

1083 HP Amsterdam

Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1681/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Amvuttra

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
КАПАК НА ПОСТАВКА С ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Amvuttra 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
вутрисира

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Alnylam Netherlands B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Подкожно приложение
25 mg/0,5 ml
Само за еднократна употреба



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Amvuttra 25 mg инжекция
вутрисираан
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

25 mg/0,5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Amvuttra 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка вутрисиран (vutrisiran)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Amvuttra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Amvuttra
3. Как да използвате Amvuttra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Amvuttra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Amvuttra и за какво се използва

Активното вещество в Amvuttra е вутрисиран.

За какво се използва Amvuttra

Amvuttra се използва за лечението на заболяване, наречено „ATTR амилоидоза“. Това заболяване може да се среща в семейства, а може и да се причинява от застаряване. ATTR амилоидозата се причинява от проблеми с един белтък в организма, наречен „транстиретин“. Този белтък се образува предимно в черния дроб и пренася витамин А и други вещества в организма.

При хора с това заболяване, малки фибри от белтъка транстиретин се слепват и образуват отлагания, наречени „амилоид“. Амилоид може да се натрупа около или вътре в нервите, сърцето и на други места в тялото, което не им позволява да функционират правилно. Това причинява симптомите на заболяването.

Как действа Amvuttra

Amvuttra действа като понижава количеството на белтъка транстиретин, образуван от черния дроб, което означава, че в кръвта има по-малко транстиретин, който може да образува амилоид. Това може да помогне за намаляване на ефектите от това заболяване.

Amvuttra се използва само при възрастни.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Amvuttra

Не използвайте Amvuttra

- Ако някога сте имали тежка алергична реакция към вутрисан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Понижени нива на витамин А в кръвта и добавки от витамини

Amvuttra понижава количеството на витамин А в кръвта Ви.

Вашият лекар ще Ви помоли да приемате ежедневно добавка с витамин А. Моля, спазвайте препоръчаната от Вашия лекар доза витамин А.

Симптомите на дефицит на витамин А може да включват: проблеми със зрението, особено през нощта, „сухо око“, замъглено или неясно зрение.

- Ако имате промени в зрението или каквито и да е други проблеми с очите, докато използвате Amvuttra, разговаряйте с Вашия лекар. Вашият лекар може да Ви насочи към очен специалист за преглед.

Твърде високите и твърде ниските нива на витамин А могат да навредят на развитието на Вашето още неродено дете. Поради това, при жените в детеродна възраст трябва да се изключи бременност преди започване на лечението с Amvuttra и да използват ефективна контрацепция (вижте точка „Бременност, кърмене и контрацепция“ по-долу).

- Нивата на витамин А може да останат ниски за повече от 12 месеца след последната доза Amvuttra.
- Кажете на Вашия лекар, ако планирате да забременеете. Вашият лекар ще Ви каже да спрете лечението с Amvuttra и добавката с витамин А. Вашият лекар също така ще се увери, че нивата ви на витамин А са се върнали до нормалните, преди да се опита зачеване.
- Уведомете Вашия лекар в случай на непланирана бременност. Вашият лекар ще Ви каже да спрете лечението с Amvuttra. През първите 3 месеца на бременността Вашият лекар може да Ви каже да спрете приема на добавката с витамин А. През последните 6 месеца на бременността Вашият лекар може да Ви каже да възобновите приема на добавката с витамин А, ако нивата на витамин А в кръвта Ви все още не са се върнали до нормалните, поради повишения риск от дефицит на витамин А през последните 3 месеца на Вашата бременност.

Деца и юноши

Amvuttra не се препоръчва за деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Amvuttra

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност, кърмене и контрацепция

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да започнете да използвате това лекарство.

Бременност

Не трябва да използвате Amvuttra, ако сте бременна.

Жени в детеродна възраст

Amvuttra ще понижи нивото на витамин А в кръвта Ви, а витамин А е важен за нормалното развитие на Вашето още неродено дете (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“ по-горе).

- Ако сте жена в детеродна възраст, трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението с Amvuttra.
- Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра относно подходящите методи на контрацепция.
- Преди започване на лечение с Amvuttra трябва да се изключи бременност.
- Кажете на Вашия лекар, ако планирате да забременеете или в случай на непланирана бременност. Вашият лекар ще Ви каже да спрете лечението с Amvuttra.

Кърмене

Не е известно дали вутрисирани преминава в кърмата. Вашият лекар ще прецени потенциалните ползи от лечението за Вас, в сравнение с рисковете от кърменето за Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Amvuttra да окаже ефект върху способността Ви да шофирате или да работите с машини. Вашият лекар ще Ви каже дали състоянието Ви позволява да шофирате превозни средства и да работите безопасно с машини.

Amvuttra съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Amvuttra

Amvuttra може да се прилага самостоятелно или да се прилага от полагащо грижи лице или медицински специалист.

Вашият лекар или медицински специалист ще покаже на Вас и/или на лицето, полагащо грижи за Вас, как се приготвя и инжектира доза Amvuttra, преди да го направите сами.

За указания как да използвате Amvuttra прочетете „Указания за употреба“ в края на тази листовка.

Какво количество Amvuttra трябва да използвате

Препоръчителната доза е 25 mg веднъж на всеки 3 месеца.

Къде се прилага инжекцията

Amvuttra се прилага чрез инжекция под кожата („подкожна инжекция“) в областта на стомаха (корема), горната част на ръката (ако друг поставя инжекцията) или бедрото.

Колко дълго да се използва Amvuttra

Вашият лекар ще Ви каже колко дълго трябва да използвате Amvuttra. Не спирайте лечението с Amvuttra, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Amvuttra

В малко вероятния случай да използвате прекалено много (предозиране) се свържете с Вашия лекар или фармацевт, дори и да нямате симптоми. Вашият лекар ще Ви прегледа за нежелани реакции.

Ако сте пропуснали да използвате Amvuttra

Ако е пропусната доза, приложете Amvuttra възможно най-скоро. След това възобновете прилагането на всеки 3 месеца, считано от последната приложена доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- Зачервяване, болка, сърбеж, образуване на синини или затопляне на мястото на приложение на инжекцията
- Кръвни изследвания, показващи повишения на чернодробните ензими, наречени алкална фосфатаза и аланин трансаминаза

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Amvuttra

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета, капака на поставката и картонената опаковка след „EXP“/„Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30° C.

Да не се замразява.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Amvuttra

- Активно(и) вещество(а): вутрисиран.
Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа вутрисиран натрий, еквивалентен на 25 mg вутрисиран в 0,5 ml разтвор.
- Други съставки: натрий дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид и вода за инжекции. Натриев хидроксид и фосфорна киселина може да се използват за коригиране на рН (вижте „Amvuttra съдържа натрий“ в точка 2).

Как изглежда Amvuttra и какво съдържа опаковката

Това лекарство е бистър, безцветен до жълт инжекционен разтвор (инжекция). Всяка опаковка съдържа една предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Lietuva
Medison Pharma Lithuania UAB
Tel: +370 37 213824
medinfo.lithuania@medisonpharma.com

Česká republika
Medison Pharma s.r.o.
Tel: +420 221 343 336
medinfo.czechia@medisonpharma.com

Magyarország
Medison Pharma Hungary Kft
Tel.: +36 1 293 0955
medinfo.hungary@medisonpharma.com

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

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

Deutschland
Alnylam Germany GmbH
Tel: 0800 2569526 (+49 89 20190112)
medinfo@alnylam.com

Nederland
Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 0800 282 0025 (+31 20 369 7861)
medinfo@alnylam.com

Eesti

Medison Pharma Estonia OÜ
Tel: +372 679 5085
medinfo.estonia@medisonpharma.com

Ελλάδα

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε
Τηλ: +30 210 87 71 500
medinfo@genesishpharmagroup.com

España

Alnylam Pharmaceuticals Spain SL
Tel: 900810212 (+34 910603753)
medinfo@alnylam.com

France

Alnylam France SAS
Tél: 0805 542 656 (+33 187650921)
medinfo@alnylam.com

Hrvatska

Genesis Pharma Adriatic d.o.o
Tel: +385 1 5530 011
medinfo@genesishpharmagroup.com

Ireland

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 1800 924260 (+353 818 882213)
medinfo@alnylam.com

Ísland

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

Italia

Alnylam Italy S.r.l.
Tel: 800 90 25 37 (+39 02 89 73 22 91)
medinfo@alnylam.com

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22765715
medinfo@genesishpharmagroup.com

Latvija

Medison Pharma Latvia SIA
Tel: +371 67 717 847
medinfo.latvia@medisonpharma.com

Norge

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

Österreich

Alnylam Austria GmbH
Tel: 0800 070 339 (+43 720 778 072)
medinfo@alnylam.com

Polska

Medison Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 152 49 42
medinfo.poland@medisonpharma.com

Portugal

Alnylam Portugal
Tel: 707201512 (+351 21 269 8539)
medinfo@alnylam.com

România

Genesis Biopharma Romania SRL
Tel: +40 21 403 4074
medinfo@genesishpharmagroup.com

Slovenija

Genesis Biopharma SL d.o.o
Tel: +386 1 292 70 90
medinfo@genesishpharmagroup.com

Slovenská republika

Medison Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 201 109 65
medinfo.slovakia@medisonpharma.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА
Amvuttra 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
вутрисиран (vutrisiran)
Еднодозова предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата

Прочетете тези указания, преди да използвате тази предварително напълнена спринцовка.

Какво представлява предварително напълнената спринцовка

Предварително напълнената спринцовка (наричана „спринцовка“) е само за еднократна употреба.

Начин на приложение и път на въвеждане

Всяка картонена опаковка съдържа една спринцовка Amvuttra за еднократна употреба. Всяка спринцовка Amvuttra съдържа 25 mg вутрисиран за инжектиране под кожата (подкожна инжекция) веднъж на всеки 3 месеца.

Вашият лекар или медицински специалист ще покаже на Вас и/или на полагащото грижи за Вас лице как се приготвя и инжектира доза Amvuttra, преди да го направите сами. Ако е необходимо, се свържете с Вашия медицински специалист или лекар за допълнителни насоки и помощ.

Съхранявайте тези указания, докато спринцовката бъде използвана.

Как да съхранявате Amvuttra

Да не се съхранява при температура над 30°C.

Да не се замразява.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Важни предупреждения

Не използвайте, ако картонената опаковка е повредена или има признаци на отваряне.

Не използвайте спринцовката, ако е била изпусната върху твърда повърхност.

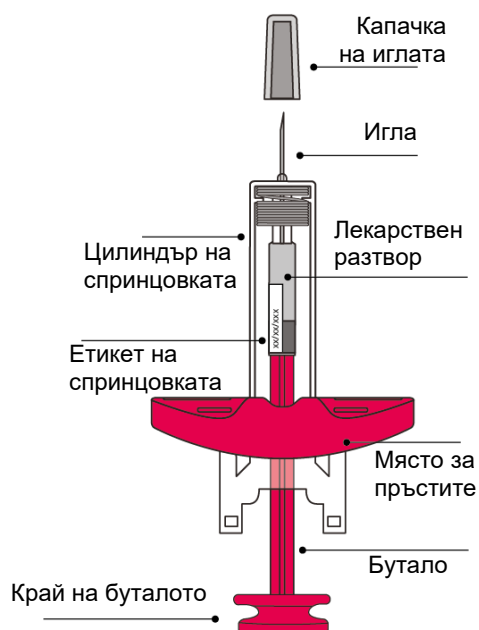
Не докосвайте буталото, докато не сте готови за инжектиране.

Не сваляйте капачката на иглата до момента, непосредствено преди инжектирането.

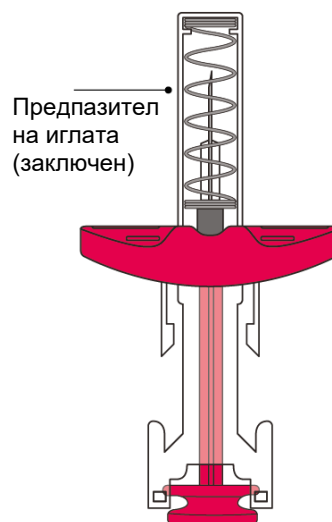
Никога **не** поставяйте обратно капачката на спринцовка.

Как изглежда спринцовката преди и след употреба:

Преди употреба



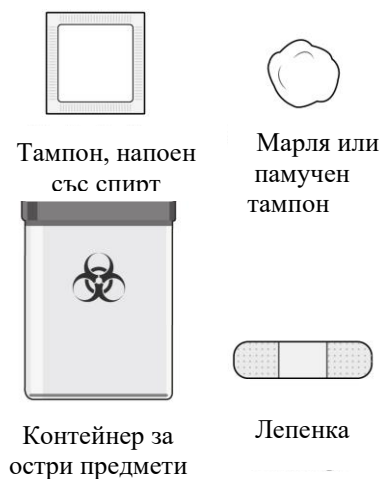
След употреба



Стъпка 1: Съберете консумативи

Съберете и поставете следните консумативи (не са включени в комплекта) на чиста равна повърхност:

- Тампон, напоен със спирт
- Марля или памучен тампон
- Лепенка
- Контейнер за остри предмети



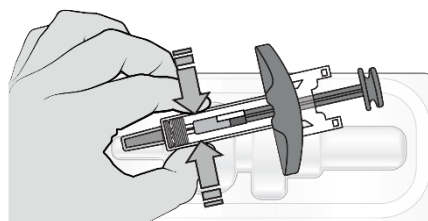
Стъпка 2: Подгответе спринцовката

Ако се съхранява на студено, оставете спринцовката да достигне стайна температура за поне 30 минути преди употреба.

Не затопляйте спринцовката по друг начин, напр. в микровълнова печка, с гореща вода или в близост до други източници на топлина.

Извадете спринцовката от опаковката, като хванете цилиндъра на спринцовката.

Не докосвайте буталото, докато не сте готови за инжектиране.



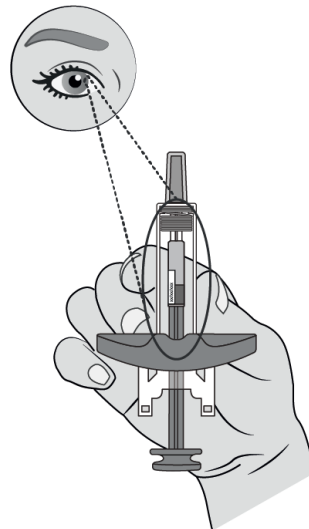
Не използвайте спринцовката, ако е била изпусната върху твърда повърхност.

Не сваляйте капачката на иглата до момента, непосредствено преди инжектирането.

Стъпка 3: Проверете спринцовката

Проверете дали:

- ✓ спринцовката не е повредена, например дали не е пукната или не тече
- ✓ капачката на иглата е цяла и прикрепена към спринцовката
- ✓ лекарственият разтвор в спринцовката е бистър и безцветен до жълт
- ✓ на етикета на спринцовката има надпис „Amvuttra 25 mg“
- ✓ датата на изтичане на срока на годност върху етикета на спринцовката не е минала.



Нормално е в спринцовката да има въздушни мехурчета.

Не използвайте спринцовката, ако при проверката на спринцовката и лекарствения разтвор се установят проблеми.

Не използвайте, ако датата на изтичане на срока на годност е минала.

Не използвайте, ако лекарственият разтвор съдържа видими частици или ако е мътен или с променен цвят.

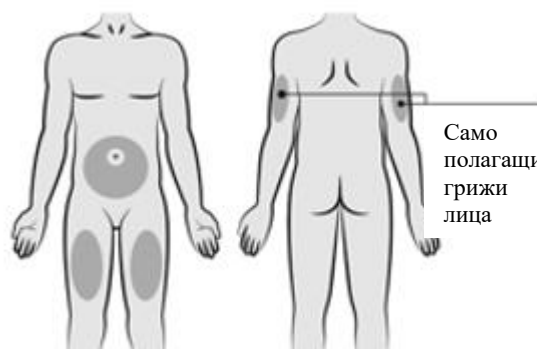
Свържете се с медицинския специалист, ако установите някакви проблеми.

Стъпка 4: Изберете място на инжектиране

Изберете място на инжектиране измежду следните:

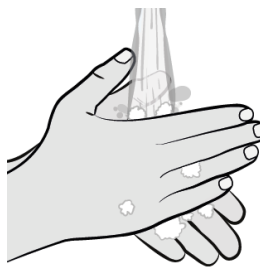
- корем, с изключение на зоната от 5 см около пъпа
- предната част на бедрата.
- Ако инжекцията се поставя от друг човек, може да се използва и задната страна на горната част на ръцете.

Не инжектирайте в зони, където кожата е чувствителна, зачервена, подута, насинена или твърда, или в рамките на 5 см от пъпа.



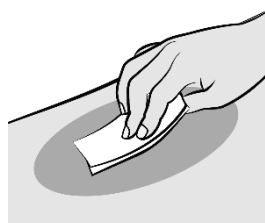
Стъпка 5: Подгответе се за инжекцията

Измийте ръцете си със сапун и вода и ги подсушете добре с чиста кърпа.



Почистете избраното място на инжектиране с тампон, напоен със спирт.

Оставете кожата да изсъхне преди инжектиране. Не докосвайте и не духайте върху мястото на инжектиране след почистване.

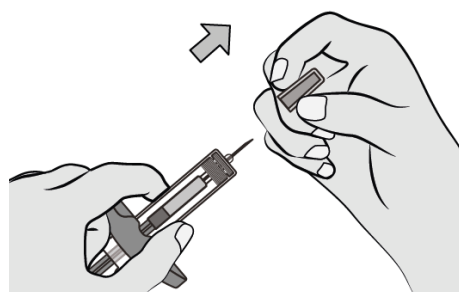


Стъпка 6: Махнете капачката на иглата

Хванете цилиндъра на спринцовката с една ръка.

С другата ръка издърпайте капачката на иглата без да я огъвате и я изхвърлете незабавно.

Нормално е на върха на иглата да се появи капка течност.



Не докосвайте иглата и не я допирайте до други повърхности.

Не слагайте отново капачката на иглата.

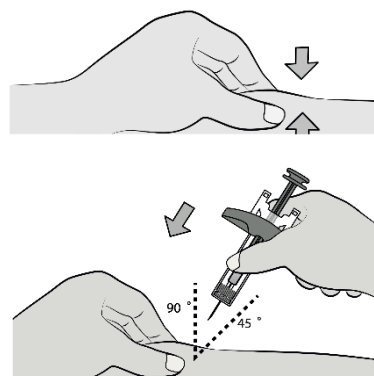
Не дърпайте буталото.

Не използвайте спринцовката, ако е била изпусната върху твърда повърхност.

Стъпка 7: Въведете иглата

Със свободната си ръка внимателно захванете почистената кожа около мястото на инжектиране така, че да се образува гънка за инжекцията.

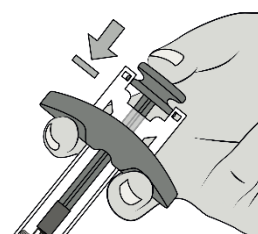
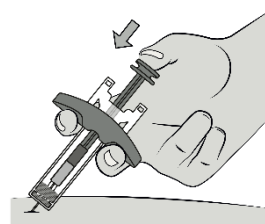
Въведете докрай иглата в захванатата кожа под ъгъл от 45-90°.



Стъпка 8: Инжектирайте лекарството

Натиснете с палеца си края на буталото, като същевременно държите мястото за пръстите.

Натиснете буталото докрай, за да инжектирате целия лекарствен разтвор.



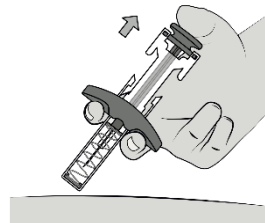
За да се приложи дозата, буталото трябва да се натисне **докрай**.

Стъпка 9: Отпуснете буталото

Отпуснете буталото, за да се покрие иглата.

Отстранете спринцовката от кожата.

Не блокирайте движението на буталото.
Не дърпайте надолу предпазителя на иглата. Предпазителят на иглата автоматично покрива иглата.



Стъпка 10: Проверете мястото на инжектиране

На мястото на инжектиране може да има малко количество кръв или течност.

Ако е така, притиснете мястото на инжектиране с марля или тампон памук до спиране на кървенето.

Не разтърквайте мястото на инжектиране.

Стъпка 11: Изхвърлете спринцовката

Изхвърлете незабавно използваната спринцовка в контейнер за остри предмети.

Използвайте само контейнер за остри предмети за изхвърляне на спринцовки.

