

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amvuttra 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje vutrisiran sodný v množství odpovídajícím 25 mg vutrisiranu v 0,5 ml roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý, bezbarvý až žlutý roztok (pH přibližně 7; osmolalita 210 až 390 mOsm/kg).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Amvuttra je indikován k léčbě hereditární transthyretinové amyloidózy u dospělých pacientů s polyneuropatií v 1. či 2. stadiu (hATTR-PN).

Přípravek Amvuttra je indikován k léčbě získané (*wild-type*, wtATTR) nebo hereditární transthyretinové amyloidózy u dospělých pacientů s kardiomyopatií (ATTR-CM).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře se znalostmi léčby amyloidózy. Léčba má být zahájena co nejdříve po vzniku onemocnění, aby se předešlo nárůstu (kumulaci) postižení.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Amvuttra je 25 mg, podávaná subkutánní injekcí jednou za 3 měsíce.

U pacientů léčených přípravkem Amvuttra je doporučena suplementace vitamínu A v dávce přibližně 2 500 IU až 3 000 IU (ale ne vyšší) vitamínu A denně (viz bod 4.4).

O pokračování léčby u pacientů, jejichž onemocnění progreduje do 3. stadia polyneuropatie, má rozhodnout lékař na základě posouzení celkového přínosu a rizika.

U pacientů klasifikovaných do třídy IV podle škály srdečního selhání Newyorské kardiologické asociace (*New York Heart Association*, NYHA) a u pacientů klasifikovaných do třídy III podle NYHA, kteří jsou současně ve stadiu III podle klasifikace národního centra pro amyloidózu (*National Amyloidosis Centre*, NAC), jsou k dispozici jen omezené údaje týkající se vutrisiranu. Pokud však onemocnění pacientů léčených vutrisiranem pokročí do těchto stadií, tyto údaje naznačují, že pacienti mohou v léčbě pokračovat.

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky přípravku Amvuttra, tato dávka má být podána co nejdříve. Dávkování má pokračovat každé 3 měsíce od poslední podané dávky.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (celkový bilirubin ≤ 1 násobek horní hranice normálu (ULN; upper limit of normal) a aspartátaminotransferáza (AST) > 1 násobek ULN, nebo celkový bilirubin $> 1,0$ až $1,5$ násobek ULN a jakákoli hladina AST) nebo středně těžkou (celkový bilirubin $> 1,5$ až 3 násobek ULN a jakákoli hladina AST) poruchou funkce jater není nutná úprava dávky. Vutrisiran nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a u těchto pacientů se má používat pouze tehdy, pokud očekávaný klinický přínos převáží nad potenciálními riziky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná míra glomerulární filtrace [eGFR] ≥ 30 až < 90 ml/min/1,73 m²) není nutná úprava dávky. Vutrisiran nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s konečným stádiem onemocnění ledvin a u těchto pacientů se má používat pouze tehdy, pokud očekávaný klinický přínos převáží nad potenciálními riziky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Amvuttra u dětí nebo dospívajících ve věku < 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Amvuttra je určen pouze k subkutánnímu podání.

Přípravek Amvuttra může aplikovat zdravotnický pracovník, pacient nebo pečovatel.

Pacienti nebo pečovatelé mohou injekčně aplikovat přípravek Amvuttra po proškolení zdravotnickým pracovníkem ve správné technice aplikace subkutánní injekce.

Tento léčivý přípravek je připraven k okamžitému použití a je určen pouze k jednorázovému použití.

Vizuálně zkontrolujte, zda roztok neobsahuje částice a zda nezměnil barvu. Pokud došlo ke změně barvy nebo pokud roztok obsahuje částice, nepoužívejte ho.

Pokud je předplněná injekční stříkačka uchovávána v chladu, krabička se má před podáním injekce nechat ohřát při pokojové teplotě po dobu asi 30 minut.

- Subkutánní injekce má být podána do jednoho z následujících míst: do oblasti břicha, stehen nebo horní části paží. V případě podání injekce do horní části paže má být injekce aplikována zdravotnickým pracovníkem nebo pečovatelem. Přípravek Amvuttra nemá být podáván do zjizvené tkáně nebo do míst, která jsou zarudlá, zanícená nebo oteklá.
- Při aplikaci injekce do oblasti břicha je třeba se vyhnout oblasti kolem pupku.

4.3 Kontraindikace

Závažná hypersenzitivita (např. anafylaxe) na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Deficit vitamínu A

Snížením sérového proteinu transthyretinu (TTR) vede léčba přípravkem Amvuttra ke snížení hladiny vitamínu A (retinolu) v séru (viz bod 5.1). Sérovou hladinu vitamínu A pod spodní hranicí normálu je třeba korigovat a jakékoli oční příznaky nebo známky plynoucí z deficitu vitamínu A je třeba vyšetřit ještě před zahájením léčby přípravkem Amvuttra.

Pacienti dostávající přípravek Amvuttra mají dostávat perorální suplementaci přibližně 2 500 IU až 3 000 IU (ale ne vyšší) vitamínu A denně, aby se snížilo možné riziko očních příznaků způsobených deficitem vitamínu A. Pokud se u pacienta objeví oční příznaky svědčící pro deficit vitamínu A, jako je zhoršené noční vidění nebo noční slepota, přetrvávající suché oči, zánět oka, zánět nebo ulcerace rohovky, ztlustění rohovky nebo perforace rohovky, doporučuje se odeslat pacienta na oční vyšetření.

V prvních 60 dnech těhotenství mohou být jak příliš vysoké, tak příliš nízké hladiny vitamínu A spojeny se zvýšeným rizikem malformace plodu. Před zahájením podávání přípravku Amvuttra je proto třeba vyloučit těhotenství a ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6.). Pokud má žena v plánu otěhotnět, léčbu přípravkem Amvuttra a suplementaci vitamínu A je nutné přerušit a je třeba sledovat hladiny vitamínu A v séru, které se mají vrátit k normálu před pokusem o početí. Hladiny vitamínu A v séru mohou zůstat snížené po dobu delší než 12 měsíců po poslední dávce přípravku Amvuttra.

Pokud dojde k neplánovanému otěhotnění, podávání přípravku Amvuttra se musí ukončit (viz bod 4.6). Nelze vydat žádné doporučení, zda během prvního trimestru neplánovaného těhotenství pokračovat v suplementaci vitamínu A, nebo zda ji přerušit. Pokud se v podávání vitamínu A pokračuje, nemá denní dávka překročit 3 000 IU denně, protože nejsou k dispozici údaje podporující užívání vyšších dávek. Pokud se sérové hladiny vitamínu A dosud nevrátily do normálního stavu, ve druhém a třetím trimestru je možné znovu zahájit suplementaci vitamínu A v dávce 2 500 IU až 3 000 IU denně, a to z důvodu zvýšeného rizika deficitu vitamínu A ve třetím trimestru.

Není známo, zda suplementace vitamínu A v těhotenství postačí k prevenci nedostatku vitamínu A, pokud těhotná žena bude nadále užívat přípravek Amvuttra. Zvýšení suplementace vitamínu A na více než 3 000 IU za den však během těhotenství pravděpodobně nepovede ke korekci plazmatických hladin retinolu vzhledem k mechanismu účinku přípravku Amvuttra, a zároveň by mohlo být škodlivé pro matku a plod.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jednom ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie klinické interakce nebyly provedeny. Neočekává se, že by vutrisiran způsoboval interakce nebo že by byl ovlivňován inhibitory či induktory enzymů cytochromu P450, nebo že by moduloval aktivitu transportérů. Proto se neočekává, že by vutrisiran měl klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Léčba přípravkem Amvuttra snižuje sérové hladiny vitamínu A. Jak příliš vysoké, tak příliš nízké hladiny vitamínu A mohou být spojeny se zvýšeným rizikem malformace plodu. Je tedy nutné před zahájením léčby vyloučit těhotenství a ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci. Pokud žena plánuje otěhotnění, léčbu přípravkem Amvuttra a suplementaci vitamínu A je třeba

přerušit a je třeba sledovat sérové hladiny vitamínu A, které se mají vrátit k normálu před pokusem o početí (viz bod 4.4). Hladiny vitamínu A v séru mohou zůstat snížené po dobu delší než 12 měsíců po podání poslední dávky.

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Amvuttra těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3). Vzhledem k možnému teratogennímu riziku, vyplývajícemu z nevyrovnaných hladin vitamínu A, se přípravek Amvuttra nemá používat během těhotenství. Jako preventivní opatření má být na počátku těhotenství zjištěna hladina vitamínu A (viz bod 4.4) a hormonu stimulujícího štítnou žlázu. Je třeba provádět pečlivé sledování plodu, zejména během prvního trimestru.

Kojení

Není známo, zda se vutrisiran vylučuje do lidského mateřského mléka. O vylučování vutrisiranu do mléka zvířat není k dispozici dostatek informací (viz bod 5.3).

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Amvuttra.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku Amvuttra na lidskou fertilitu. Ve studiích u zvířat nebyl pozorován žádný vliv na fertilitu samců nebo samic (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Amvuttra nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnostní profil přípravku Amvuttra byl charakterizován na základě údajů z randomizovaných kontrolovaných klinických studií fáze 3. Nežádoucí účinky hlášené v souhrnném souboru dat ze studií HELIOS-A a HELIOS-B jsou uvedeny v tabulce 1. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle preferovaných termínů MedDRA a podle třídy orgánových systémů (SOC) MedDRA. Frekvence nežádoucích účinků je uvedena pro následující kategorii: Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené u přípravku Amvuttra

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě vpichu ^a	Časté
Vyšetření	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy	Časté
	Zvýšená hladiny alkalické fosfatázy v krvi	Časté
^a Hlášené příznaky zahrnovaly modřiny, erytém, bolest, pruritus a horkost. Reakce v místě vpichu byly mírné, přechodné, a nevedly k přerušení léčby.		

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vyšetření funkce jater

Ve studii HELIOS-B mělo 97 (30 %) pacientů léčených přípravkem Amvuttra a 78 (24 %) pacientů léčených placebem mírně zvýšenou hladinu alaninaminotransferázy (ALT) vyšší než ULN a nižší

nebo rovnou $3 \times \text{ULN}$. Všichni pacienti léčení přípravkem Amvuttra s mírným zvýšením ALT byli asymptomatictí a u většiny z nich došlo při pokračování v léčbě k normalizaci hladin ALT.

Imunogenita

V rámci studií HELIOS-A a HELIOS-B se u 4 (3,3 %) pacientů a 1 (0,3 %) pacienta, kteří byli léčení přípravkem Amvuttra, objevily protilátky proti léčivu (ADA; anti-drug antibodies). V obou studiích byly titry ADA nízké a přechodné, bez známek vlivu na klinickou účinnost, bezpečnost nebo farmakokinetický či farmakodynamický profil vutrisiranu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků, uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování se doporučuje, aby byl pacient podle lékařských pokynů sledován, zda se u něj objeví jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích účinků, a aby byla zahájena vhodná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva nervového systému; ATC kód: N07XX18

Mechanismus účinku

Přípravek Amvuttra obsahuje vutrisiran, chemicky stabilizovanou dvouvláknovou malou interferující ribonukleovou kyselinu (siRNA), která je specificky zaměřena na variantní a/nebo získaný typ transthyretinové (TTR) messengerové RNA (mRNA) a je kovalentně spojena s ligandem obsahujícím tři N-acetylglaktosaminová (GalNAc) rezidua, která umožňují doručení siRNA do hepatocytů.

Prostřednictvím přirozeného procesu zvaného RNA interference (RNAi) způsobuje vutrisiran v játrech katalytickou degradaci TTR mRNA, což vede ke snížení sérové hladiny variantního a získaného typu amyloidogenního proteinu TTR, čímž se snižuje ukládání amyloidu TTR ve tkáních.

Farmakodynamické účinky

Ve studii HELIOS-A se průměrná hodnota sérového TTR rychle snížila již 22. den, přičemž v 6. týdnu došlo k průměrnému snížení TTR o 73 %. Při opakovaném dávkování 25 mg jednou za 3 měsíce bylo průměrné snížení TTR v séru po 9 a 18 měsících léčby 83 % a 88 %. Podobné snížení TTR bylo pozorováno bez ohledu na genotyp (V30M nebo non-V30M), na předchozí užívání stabilizátoru TTR, tělesnou hmotnost, pohlaví, věk nebo rasu.

Ve studii HELIOS-B byl průměrný profil snížení sérového TTR konzistentní s profilem pozorovaným ve studii HELIOS-A a podobný ve všech hodnocených podskupinách (věk, pohlaví, rasa, tělesná hmotnost, stav protilátek proti léku [ADA], typ onemocnění ATTR [získaný nebo hereditární typ], třída NYHA a počáteční používání tafamidů).

TTR v séru je nosičem retinol-vazebného proteinu 4, který je hlavním nosičem vitamínu A v krvi. Ve studii HELIOS-A vedlo podávání přípravku Amvuttra ke snížení hladin vitamínu A v séru s průměrným nejvyšším a nejnižším poklesem v rovnovážném stavu o 70 % a 63 % (viz body 4.4 a

4.5). Ve studii HELIOS-B bylo snížení hladin vitamínu A v séru konzistentní s výsledky pozorovanými ve studii HELIOS-A.

Ve studii HELIOS-B srdeční biomarkery NT-proBNP a troponin I, které jsou spojené se srdečním selháním, vykazovaly u pacientů léčených přípravkem Amvuttra relativní stabilitu mediánu změny oproti výchozímu stavu do 30. měsíce v celkové populaci (NT-proBNP: zvýšení o 9 %; troponin I: snížení o 10 %), zatímco u pacientů užívajících placebo došlo ke zhoršení (NT-proBNP: zvýšení o 52 %; troponin I: zvýšení o 22 %). V populaci léčené monoterapií byly pozorovány konzistentní trendy.

Ve studii HELIOS-B centrálně hodnocené echokardiogramy prokázaly v celkové populaci snížení tloušťky stěny levé komory (LS průměrný rozdíl: -0,4 mm [95% CI -0,8; -0,0]) a podélné deformace (LS průměrný rozdíl: -1,23 % [95% CI -1,73; -0,73]) ve srovnání s placebem ve prospěch přípravku Amvuttra. Výsledky v populaci léčené monoterapií byly konzistentní.

Klinická účinnost a bezpečnost

hATTR amyloidóza s polyneuropatií

Účinnost přípravku Amvuttra byla studována v globální, randomizované, otevřené klinické studii (HELIOS-A) u dospělých pacientů s hATTR-PN. Pacienti byli randomizováni v poměru 3:1 k podávání 25 mg přípravku Amvuttra (n = 122) subkutánně jednou za 3 měsíce nebo 0,3 mg/kg patisiranu (n = 42) subkutánně jednou za 3 týdny. Léčebné období studie trvalo 18 měsíců se dvěma analýzami v 9. a 18. měsíci. Devadesát sedm procent (97 %) pacientů léčených přípravkem Amvuttra dokončilo alespoň 18 měsíců přidělené léčby (vutrisiran nebo patisiran). Hodnocení účinnosti vycházelo ze srovnání větve studie s vutrisiranem s externí placebovou skupinou (placebová větev studie fáze 3 APOLLO), složenou z podobné populace pacientů s hATTR-PN. Hodnocení non-inferiority snížení sérového TTR bylo založeno na srovnání větve s vutrisiranem s větví s patisiranem v rámci studie.

U pacientů, kteří dostávali přípravek Amvuttra, byl medián věku pacienta na začátku léčby 60 let (rozmezí 34 až 80 let), 38 % pacientů bylo ve věku ≥ 65 let a 65 % pacientů byli muži. Zastoupeno bylo dvacet dva (22) různých variant TTR: V30M (44 %), T60A (13 %), E89Q (8 %), A97S (6 %), S50R (4 %), V122I (3 %), L58H (3 %) a ostatní (18 %). Dvacet procent (20 %) pacientů mělo genotyp V30M a časný začátek příznaků (věk < 50 let). Na začátku studie mělo 69 % pacientů onemocnění ve stadiu 1 (nezhoršená schopnost pohybu; mírná senzorická, motorická a autonomní neuropatie dolních končetin) a 31 % pacientů mělo onemocnění ve stadiu 2 (nutná pomoc při pohybu; středně těžké postižení dolních končetin, horních končetin a trupu). Žádní pacienti neměli onemocnění ve stadiu 3. Šedesát jedna procent (61 %) pacientů bylo předtím léčeno stabilizátory tetrameru TTR. Podle klasifikace srdečního selhání NYHA patřilo 9 % pacientů do třídy I a 35 % do třídy II. Třicet tři procent (33 %) pacientů splňovalo předem definovaná kritéria pro postižení srdce (výchozí tloušťka stěny LK ≥ 13 mm bez anamnézy hypertenze nebo onemocnění aortální chlopně).

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna modifikovaného skóre neurologického poškození (modified Neuropathy Impairment Score +7, mNIS+7) za 18 měsíců od výchozího stavu. Tento cílový parametr je kompozitním parametrem motorické, senzorické a autonomní neuropatie, včetně vyšetření motorické síly, reflexů, kvantitativního senzorického vyšetření, vyšetření nervového vedení a posturálního krevního tlaku, se skóre v rozmezí od 0 do 304 bodů, kde zvyšující se skóre ukazuje zhoršující se postižení.

Jako sekundární cílový parametr byla hodnocena změna celkového skóre Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QoL-DN) za 18 měsíců od výchozího stavu. Norfolkský dotazník QoL-DN (hlášený pacientem) zahrnuje domény týkající se funkce tenkých, velkých a autonomních nervových vláken, příznaků polyneuropatie a každodenních činností s celkovým skóre v rozmezí od -4 do 136, kde zvyšující se skóre ukazuje zhoršující se kvalitu života.

Další sekundární cílové parametry zahrnovaly rychlost chůze (desetimetrový test chůze), nutriční stav (mBMI) a pacientem udávanou schopnost vykonávat každodenní činnosti a zapojení do společnosti (*Rasch-Built Overall Disability Scale* [R-ODS]).

Léčba přípravkem Amvuttra ve studii HELIOS-A prokázala statisticky významné zlepšení ve všech cílových parametrech (tabulka 2 a obrázek 1) měřených od výchozího stavu do 9. a 18. měsíce ve srovnání s externí placebovou skupinou ze studie APOLLO (vše $p < 0,0001$).

Časově zprůměrovaný procentuální nejnižší pokles hladiny TTR do 18. měsíce byl 84,7 % u vutrisiranu a 80,6 % u patisiranu. Procentuální pokles sérových hladin TTR v rameni s vutrisiranem byl non-inferiorní (podle předdefinovaných kritérií) vůči rameni s patisiranem v rámci studie do 18. měsíce s mediánem rozdílu 5,3 % (95 % CI 1,2 %, 9,3 %).

Tabulka 2: Souhrn výsledků klinické účinnosti ze studie HELIOS-A

Cílový parametr ^a	Výchozí stav, průměr (SD)		Změna od výchozího stavu, LS průměr (SEM)		Amvuttra - Placebo ^b Léčebný rozdíl, LS průměr (95% CI)	<i>p</i> -hodnota
	Amvuttra n=122	Placebo ^b n=77	Amvuttra	Placebo ^b		
Měsíc 9						
mNIS+7 ^c	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	-2,2 (1,4)	14,8 (2,0)	-17,0 (-21,8; -12,2)	<i>p</i> < 0,0001
Norfolkský QoL-DN ^c	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-3,3 (1,7)	12,9 (2,2)	-16,2 (-21,7; -10,8)	<i>p</i> < 0,0001
desetimetrový test chůze (m/s) ^d	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	0 (0,02)	-0,13 (0,03)	0,13 (0,07; 0,19)	<i>p</i> < 0,0001
Měsíc 18						
mNIS+7 ^c	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	-0,5 (1,6)	28,1 (2,3)	-28,5 (-34,0; -23,1)	<i>p</i> < 0,0001
Norfolk QoL-DN ^c	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-1,2 (1,8)	19,8 (2,6)	-21,0 (-27,1; -14,9)	<i>p</i> < 0,0001
desetimetrový test chůze (m/s) ^d	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	-0,02 (0,03)	-0,26 (0,04)	0,24 (0,15; 0,33)	<i>p</i> < 0,0001
mBMI ^e	1057,5 (233,8)	989,9 (214,2)	25,0 (9,5)	-115,7 (13,4)	140,7 (108,4; 172,9)	<i>p</i> < 0,0001
R-ODS ^f	34,1 (11,0)	29,8 (10,8)	-1,5 (0,6)	-9,9 (0,8)	8,4 (6,5; 10,4)	<i>p</i> < 0,0001

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; LS průměr = průměr nejmenších čtverců; mBMI = modifikovaný index tělesné hmotnosti; mNIS = modifikované skóre nárůstu (kumulaci) neuropatie; QoL-DN = kvalita života - diabetická neuropatie; SD = standardní odchylka; SEM = standardní chyba průměru.

^a Všechny cílové parametry v 9. měsíci analyzovány pomocí analýzy kovariance (ANCOVA) s metodou vícenásobné imputace (MI; multiple imputation) a všechny cílové parametry v 18. měsíci analyzovány pomocí modelu smíšených efektů pro opakovaná měření (MMRM; mixed-effects model for repeated measures).

^b Externí placebová skupina z randomizované kontrolované studie APOLLO.

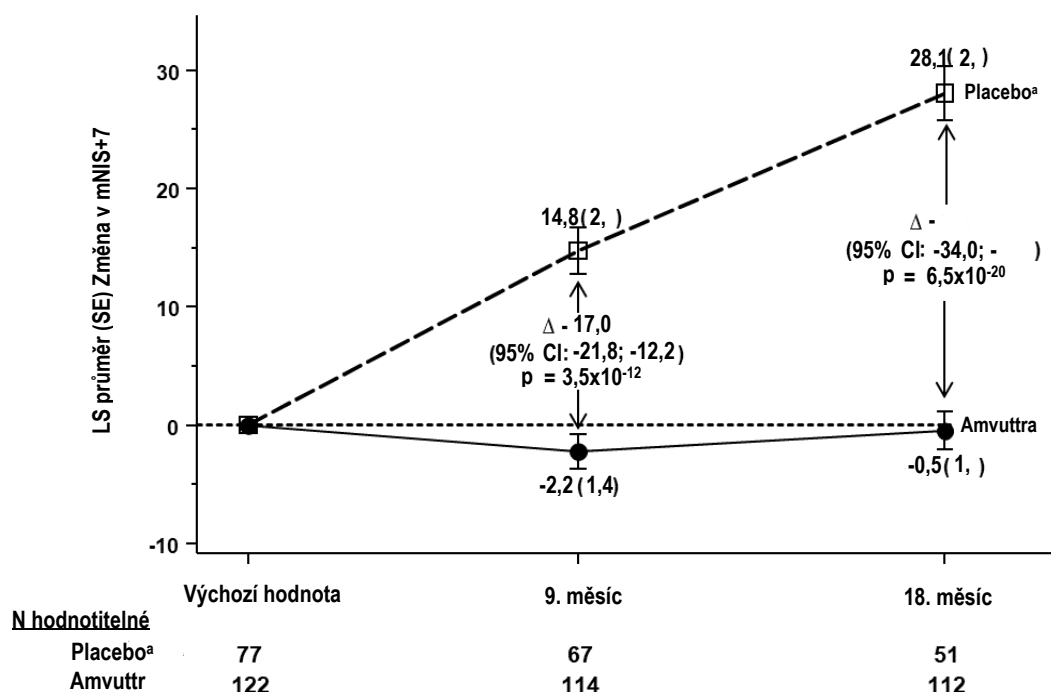
^c Nižší číslo znamená menší poruchu funkce / méně příznaků

^d Vyšší číslo znamená menší postižení/menší poruchu funkce

^e mBMI: index tělesné hmotnosti (BMI; kg/m²) vynásobený sérovým albuminem (g/l); vyšší číslo znamená lepší nutriční stav.

^f Vyšší číslo znamená menší postižení / menší poruchu funkce.

Obrázek 1: Změna oproti výchozímu stavu v mNIS+7 (9. a 18. měsíc)



Pokles mNIS+7 znamená zlepšení

Δ označuje rozdíl mezi léčebnými skupinami, zobrazený jako LS průměrný rozdíl (95% CI) pro AMVUTTRA – externí placebo

Všechny cílové parametry v 9. měsíci analyzovány pomocí analýzy kovariance (ANCOVA) s metodou vícenásobné imputace (MI) a všechny cílové parametry v 18. měsíci analyzovány pomocí modelu smíšených efektů pro opakovaná měření (MMRM).

^a Externí placebová skupina z randomizované kontrolované studie APOLLO.

Pacienti, kteří dostávali přípravek Amvuttra, měli ve srovnání s placebem podobný příznivý vliv na celkové skóre mNIS+7 a Norfolk QoL-DN v 9. a 18. měsíci ve všech podskupinách, včetně věku, pohlaví, rasy, regionu, skóre NIS, stavu genotypu V30M, předchozího užívání stabilizátoru TTR, stadia onemocnění a pacientů s předem definovanými kritérii pro postižení srdce nebo bez nich.

N-terminální prohormon typu B natriuretického peptidu (NT-proBNP) je prognostický biomarker srdeční dysfunkce. Výchozí hodnoty NT-proBNP (geometrický průměr) byly 273 ng/l u pacientů léčených přípravkem Amvuttra a 531 ng/l u pacientů léčených placebem. V 18. měsíci se geometrický průměr hladin NT-proBNP u pacientů léčených přípravkem Amvuttra snížil o 6 %, zatímco u pacientů užívajících placebo došlo k jeho zvýšení o 96 %.

Centrálně hodnocené echokardiografické snímky prokázaly změny tloušťky stěny LK (LS průměrný rozdíl: -0,18 mm [95% CI: -0,74; 0,38]) a podélné deformace (LS průměrný rozdíl: -0,4 % [95% CI: -1,2; 0,4]) při léčbě přípravkem Amvuttra oproti placebu.

wtATTR nebo hATTR amyloidóza s kardiomyopatií

Účinnost přípravku Amvuttra byla prokázána v globální, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii (HELIOS-B) u dospělých pacientů s ATTR-CM. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k podávání 25 mg přípravku Amvuttra subkutánně jednou za 3 měsíce nebo odpovídajícího placeba. Na začátku studie bylo 40 % pacientů léčeno tafamidisem. Přidělení léčby bylo stratifikováno podle počáteční léčby tafamidisem, typu onemocnění ATTR (wtATTR nebo hATTR amyloidóza) a podle počáteční závažnosti onemocnění a věku (třída I nebo II podle NYHA a věk < 75 let oproti všem ostatním).

U pacientů, kteří dostávali přípravek Amvuttra, byl na začátku léčby medián věku 77 let (rozmezí 45 až 85 let) a 92 % pacientů byli muži. Osmdesát pět procent (85 %) pacientů byli běloši, 7 % byli černoši nebo Afroameričané a 6 % byli Asijci. Osmdesát devět procent (89 %) pacientů mělo wtATTR amyloidózu a 11 % mělo hATTR amyloidózu. Podle klasifikace srdečního selhání (SS) NYHA mělo 15 % pacientů třídu I, 77 % třídu II a 8 % třídu III a bylo podle klasifikace Národního centra pro amyloidózu (*National Amyloidosis Centre, NAC*) ve stadiu onemocnění ATTR 1 nebo 2. Demografické údaje pacientů a základní charakteristiky onemocnění byly v obou léčebných skupinách podobné.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl složený výsledek mortality ze všech příčin a rekurentních kardiovaskulárních (KV) příhod (hospitalizace z KV příčin a z důvodu akutního srdečního selhání [ASS]) během období dvojité zaslepené léčby trvajícího až 36 měsíců, hodnocený v celkové populaci a v populaci léčené monoterapií (definované jako pacienti, kteří na počátku studie nedostávali tafamidis).

Podávání přípravku Amvuttra vedlo k významnému snížení rizika úmrtí ze všech příčin a rekurentních KV příhod ve srovnání s placebem v celkové populaci o 28,2 % a v monoterapii o 32,8 % (tabulka 3). Přibližně 77 % všech úmrtí ve studii HELIOS-B souviselo s KV onemocněním. Míra KV úmrtí i úmrtí jiných než KV byla nižší u pacientů léčených přípravkem Amvuttra ve srovnání s placebem. Z celkového počtu KV příhod tvořily 87,9 % hospitalizace z KV příčin a 12,1 % návštěvy z důvodu ASS. Kaplanova-Meierova křivka znázorňující dobu do první KV příhody nebo úmrtí ze všech příčin je uvedena na obrázku 2.

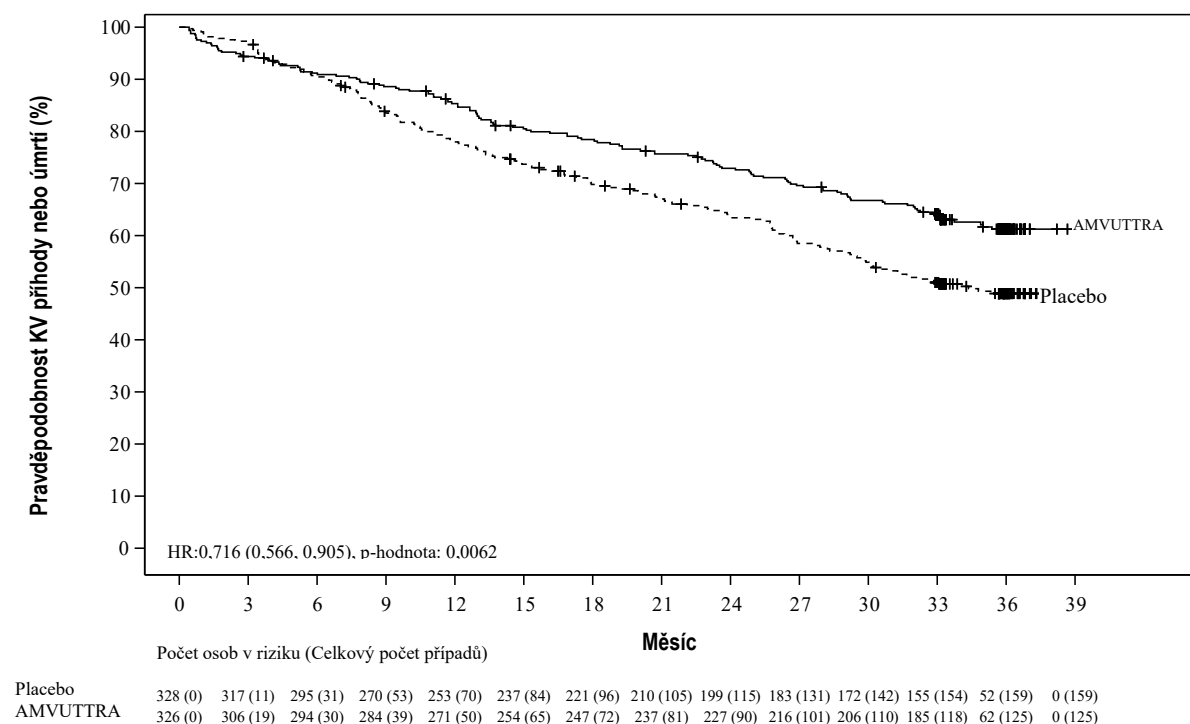
Obě součásti primárního složeného cílového parametru přispěly jednotlivě k účinku léčby v celkové populaci a v populaci léčené monoterapií (tabulka 3).

V analýze sekundárního cílového parametru mortality ze všech příčin zahrnující údaje až do 42. měsíce, v níž byly zahrnuty údaje z dvojité zaslepené období a údaje o přežití všech pacientů po dobu až 6 měsíců, vedlo podávání přípravku Amvuttra ke snížení rizika úmrtí o 35,5 % ve srovnání s placebem v celkové populaci (poměr rizik: 0,645; 95% CI: 0,463, 0,898; $p = 0,0098$) a ke snížení o 34,5 % v populaci léčené monoterapií (poměr rizik: 0,655; 95% CI: 0,440, 0,973; $p = 0,0454$).

Tabulka 3: Primární složený cílový parametr a jeho jednotlivé součásti ve studii HELIOS-B

Cílový parametr		Celková populace		Populace s monoterapií	
		Amvuttra (n=326)	Placebo (n=328)	Amvuttra (n=196)	Placebo (n=199)
Primární složený cílový parametr ^a	Poměr rizik (95% CI) ^b <i>p</i> -hodnota ^b	0,718 (0,555; 0,929) 0,0118		0,672 (0,487; 0,929) 0,0162	
Součásti primárního složeného cílového parametru					
Mortalita ze všech příčin	Poměr rizik (95% CI) ^c	0,694 (0,490; 0,982)		0,705 (0,467; 1,064)	
Hospitalizace z KV příčin a návštěvy z důvodu ASS	Poměr relativní četnosti (95% CI) ^d	0,733 (0,610; 0,882)		0,676 (0,533; 0,857)	
Zkratky: CI = interval spolehlivosti; KV = kardiovaskulární; ASS= akutní srdeční selhání Transplantace srdce a umístění zařízení na podporu funkce levé komory se považují za úmrtí. Úmrtí po přerušení studie jsou zahrnuta do analýzy všech příčin úmrtí.					
^a Primární složený cílový parametr definovaný jako: složený výsledek úmrtí ze všech příčin a opakovaných KV příhod. Primární analýza zahrnovala nejméně 33 měsíců (a až 36 měsíců) sledování všech pacientů.					
^b Poměr rizik (95% CI) a <i>p</i> -hodnota jsou založeny na modifikovaném Andersenově-Gillově modelu.					
^c Poměr rizik (95% CI) vychází z Coxova modelu proporcionálního rizika.					
^d Relativní poměr četnosti (95% CI) vychází z Poissonova regresního modelu.					

Obrázek 2: Doba do první KV příhody nebo úmrtí ze všech příčin (celková populace)

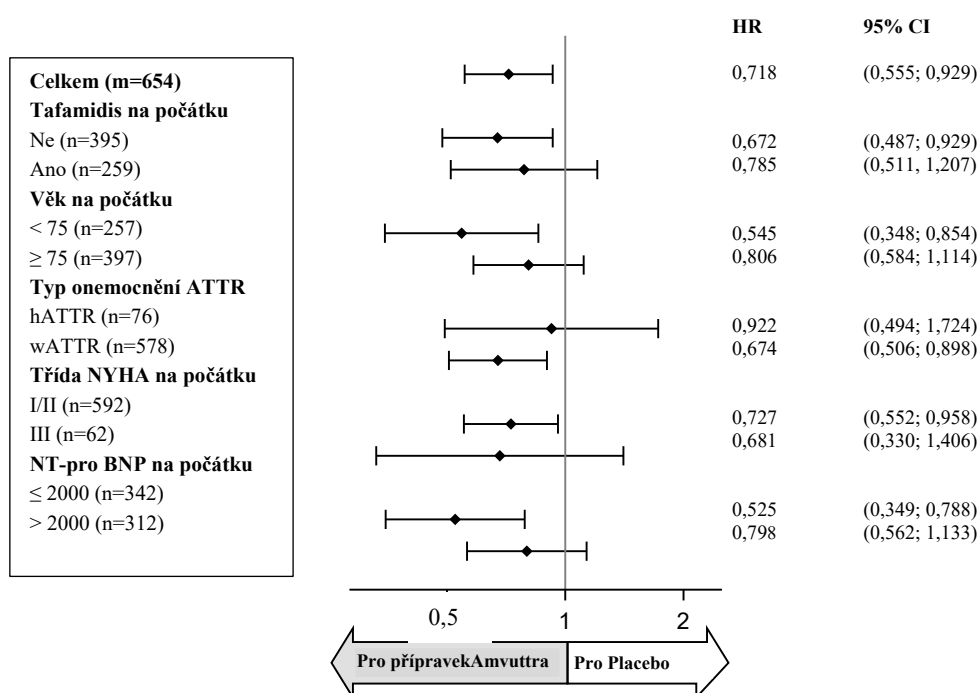


Zkratky: CI = interval spolehlivosti; KV = kardiovaskulární; HR = poměr rizik.

Transplantace srdce a umístění zařízení na podporu funkce levé komory se považují za úmrtí. Kaplanovy-Meierovy křivky jsou upraveny podle výchozích charakteristik onemocnění pomocí metody inverzního vážení pravděpodobnosti léčby. HR a 95% CI jsou založeny na Coxově modelu proporcionálního rizika a p -hodnota je založena na log-rank testu.

Výsledky analýzy podskupin pro primární složený cílový parametr vyzněly ve prospěch přípravku Amvuttra ve všech předem specifikovaných podskupinách v celkové populaci i v populaci léčené monoterapií. V podskupině pacientů léčených tafamidisem vedlo podávání přípravku Amvuttra k numerickému snížení rizika úmrtí ze všech příčin a rekurentních KV příhod o 21,5 % ve srovnání s placebem (poměr rizik: 0,785; 95% CI: 0,511, 1,207) (obrázek 3).

Obrázek 3: Analýza podskupin pro primární složený cílový parametr (celková populace)



Zkratky: ATTR = transthyretinová amyloidóza; CI = interval spolehlivosti; hATTR = hereditární transthyretinová amyloidóza; HR = poměr rizik; NT-proBNP = N-terminální prohormon natriuretického peptidu typu B; NYHA = *New York Heart Association*; wtATTR = získaná (*wild-type*) transthyretinová amyloidóza.
HR a 95% CI vycházejí z analýz modifikovaného Andersenova-Gillova modelu.

Účinky léčby přípravkem Amvuttra na funkční kapacitu, zdravotní stav a kvalitu života hodnocenou pacientem a závažnost symptomů srdečního selhání byly hodnoceny na základě změny výsledků 6minutového testu chůze (*6-Minute Walk Test*, 6-MWT), celkového souhrnného skóre dle kansaského dotazníku týkajícího se kardiomyopatie (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary*, KCCQ-OS) a třídy NYHA od výchozího stavu do 30. měsíce. Dotazník KCCQ-OS se skládá ze čtyř oblastí, mezi něž patří celkové příznaky (frekvence příznaků a zatížení příznaky), fyzické omezení, kvalita života a sociální omezení. Celkové souhrnné skóre a skóre v jednotlivých oblastech se pohybuje v rozmezí od 0 do 100, přičemž vyšší skóre představuje lepší zdravotní stav.

Statisticky významný účinek léčby ve prospěch přípravku Amvuttra byl pozorován u výsledné vzdálenosti 6-MWT, skóre KCCQ-OS a stability nebo zlepšení třídy NYHA, a to jak u celkové populace, tak u populace léčené monoterapií (tabulka 4), přičemž výsledky byly konzistentní ve všech studovaných podskupinách. Účinek léčby na skóre KCCQ-OS byl konzistentní ve všech čtyřech oblastech hodnocení.

Tabulka 4. Změna oproti výchozímu stavu ve vzdálenosti při 6-MWT, skóre KCCQ-OS a třídě NYHA ve 30. měsíci

	Celková populace		Populace s monoterapií	
	Amvuttra (n=326)	Placebo (n=328)	Amvuttra (n=196)	Placebo (n=199)
6-MWT (metry)				
Výchozí stav, průměr (SD)	372 (104)	377 (96)	363 (103)	373 (98)
Změna od výchozího stavu do 30. měsíce, průměr LS (SE) ^a	-45 (5)	-72 (5)	-60 (7)	-92 (6)
Rozdíl v léčbě oproti placebu, LS průměr (95% CI)	26 (13, 40)		32 (14, 50)	
<i>p</i> -hodnota ^{a,b}	<0,0001		0,0005	
KCCQ-OS (body)				
Výchozí stav, průměr (SD)	73 (19)	72 (20)	70 (20)	70 (21)
Změna od výchozího stavu do 30. měsíce, průměr LS (SE) ^a	-10 (1)	-15 (1)	-11 (2)	-19 (2)
Rozdíl v léčbě oproti placebu, průměr LS (95% CI)	6 (2, 9)		9 (4, 13)	
<i>p</i> -hodnota ^{a,b}	0,0008		0,0003	
Třída NYHA				
% pacientů se stabilní nebo lepší třídou NYHA ve 30. měsíci	68	61	66	56
Rozdíl oproti placebu, (%) (95% CI) ^c	9 (1, 16)		13 (3, 22)	
<i>p</i> -hodnota ^c	0,0217		0,0121	
Zkratky: 6-MWT = 6minutový test chůze; KCCQ-OS = dotazník <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i> , LS průměr = průměr získaný metodou nejmenších čtverců; CI = interval spolehlivosti; SD = standardní odchylka; SE = standardní chyba; NYHA = <i>New York Heart Association</i>				

^a Pro hodnocení chybějící z důvodu úmrtí (včetně transplantace srdce a umístění zařízení pro podporu funkce levé komory) a neschopnosti chůze v důsledku progresse onemocnění ATTR (platí pouze pro 6-MWT) byly údaje přičteny z převzorkování nejhorších 10 % pozorovaných změn.

^b Odhadnuto na základě modelu MMRM (model opakovaných měření se smíšeným efektem).

^c Na základě Cochranovv-Mantelovv-Haenszelovv metodv.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s vutrisiranem u všech podskupin pediatrické populace s hATTR amyloidózou (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti přípravku Amvuttra byly popsány měřením plazmatických a močových koncentrací vutrisiranu.

Absorpce

Po subkutánním podání se vutrisiran rychle vstřebává a doba do dosažení maximální plazmatické koncentrace (t_{max}) je 3,0 hodiny (rozmezí: 2,0 až 6,5 hodiny). Při doporučeném dávkovacím režimu 25 mg jednou za 3 měsíce subkutánně byly průměrné (% variační koeficient [% CV]) maximální koncentrace v ustáleném stavu (C_{max}) a plocha pod časovou křivkou koncentrace od 0 do 24 hodin (AUC_{0-24}) 0,12 µg/ml (64,3 %) a 0,80 µg-h/ml (35,0 %). Po opakovaném čtvrtletním dávkování nedošlo ke kumulaci vutrisiranu v plazmě.

Distribuce

Vutrisiran je z více než 80 % vázán na plazmatické bílkoviny v koncentračním rozmezí sledovaném u lidí v dávce 25 mg jednou za 3 měsíce subkutánně. Vazba vutrisiranu na plazmatické bílkoviny byla závislá na koncentraci a klesala se zvyšující se koncentrací vutrisiranu (ze 78 % při 0,5 µg/ml na 19 % při 50 µg/ml). Populační odhad zdánlivého centrálního kompartmentového distribučního objemu (Vd/F) vutrisiranu u lidí byl 10,2 l (% relativní standardní chyba [RSE]=5,71 %). Vutrisiran se po subkutánním podání šíří především do jater.

Biotransformace

Vutrisiran se v játrech metabolizuje endo- a exonukleázami na krátké nukleotidové fragmenty různé délky. U lidí nebyly zjištěny žádné významné cirkulující metabolity. Studie *in vitro* naznačují, že vutrisiran nepodléhá metabolismu pomocí enzymů CYP450.

Eliminace

Po jednorázovém subkutánním podání dávky 25 mg byl medián zdánlivé plazmatické clearance 21,4 l/h (rozmezí: 19,8 až 30,0 l/h). Medián terminálního eliminačního poločasu ($t_{1/2}$) vutrisiranu byl 5,23 hodin (rozmezí: 2,24 až 6,36 hodin). Po jednorázové subkutánně podané dávce 5 až 300 mg se průměrná frakce nezměněné léčivé látky vyloučené v moči pohybovala v rozmezí od 15,4 do 25,4 % a průměrná renální clearance vutrisiranu kolísala v rozmezí od 4,45 do 5,74 l/h.

Linearita/nelinearita

Po jednorázových subkutánně podávaných dávkách v rozmezí 5 až 300 mg se ukázalo, že C_{max} vutrisiranu je úměrná dávce, zatímco oblast pod křivkou koncentrace v čase od okamžiku podání dávky extrapolované do nekonečna (AUC_{inf}) a oblast pod křivkou koncentrace v čase od okamžiku podání dávky do poslední měřitelné koncentrace (AUC_{last}) byly mírně vyšší nežli úměrné dávce.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Populační farmakokinetické/farmakodynamické analýzy u zdravých osob a pacientů s hATTR amyloidózou (n=202) ukázaly vztah mezi předpokládanými jaterními koncentracemi vutrisiranu a snížením sérového TTR v závislosti na dávce. Modelově predikovaný medián nejvyššího poklesu, nejnižšího poklesu a průměrného poklesu sérového TTR v době dosažení ustáleného stavu byl 88 %, 86 % a 87 %, což potvrzuje minimální variabilitu mezi nejvyšším a nejnižším poklesem v průběhu 3měsíčního dávkovacího intervalu. Kovariátová analýza ukázala podobné snížení TTR u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo lehkou poruchou funkce jater, stejně jako v závislosti na pohlaví, rase, předchozím užívání stabilizátorů TTR, genotypu (V30M nebo non-V30M), věku a tělesné hmotnosti.

Zvláštní populace

Pohlaví a rasa

Klinické studie neidentifikovaly významné rozdíly ve farmakokinetických parametrech při ustáleném stavu nebo snížení TTR podle pohlaví nebo rasy.

Starší pacienti

Ve studii HELIOS-A bylo 46 (38 %) pacientů léčených vutrisiranem ve věku ≥ 65 let a z toho 7 (5,7 %) pacientů bylo ve věku ≥ 75 let. Ve studii HELIOS-B bylo 299 (91,7 %) pacientů léčených vutrisiranem ve věku ≥ 65 let, přičemž medián věku činil 77,0 let, a z toho 203 (62,3 %) pacientů bylo ve věku ≥ 75 let. Nevyskytly se žádné významné rozdíly ve farmakokinetických parametrech při ustáleném stavu nebo snížení TTR.

Porucha funkce jater

Klinické studie neprokázaly žádný vliv lehké (celkový bilirubin ≤ 1 násobek ULN a AST > 1 násobek ULN, nebo celkový bilirubin $> 1,0$ násobek až $1,5$ násobek ULN a jakákoli hladina AST) nebo středně těžké (celkový bilirubin $> 1,5$ až 3 násobek ULN a jakákoli hladina AST) poruchy funkce jater na

expozici vutrisiranu nebo snížení TTR v porovnání s pacienty s normální funkcí jater. Vutrisiran nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

Porucha funkce ledvin

Klinické studie neprokázaly žádný vliv lehké nebo středně těžké poruchy funkce ledvin ($\text{eGFR} \geq 30$ až $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) na expozici vutrisiranu nebo snížení TTR v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Vutrisiran nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s konečným stadiem onemocnění ledvin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obecná toxikologie

Opakované subkutánní podávání vutrisiranu jednou měsíčně v dávce $\geq 30 \text{ mg/kg}$ opicím vedlo k očekávanému trvalému snížení cirkulujícího TTR (až o 99 %) a vitamínu A (až o 89 %) bez zjevných toxikologických nálezů.

Po opakovaném podávání jednou měsíčně po dobu až 6 měsíců u potkanů a 9 měsíců u opic byly zjištěny mírné a konzistentní neškodné histologické změny v játrech (hepatocyty, Kupfferovy buňky), ledvinách (ledvinové tubuly), lymfatických uzlinách a v místech vpichu (makrofágy), které byly projevem hlavní distribuce a kumulace vutrisiranu. Nebyly však zjištěny žádné toxické účinky při až více než 1 000násobně a 3 000násobně vyšší plazmatické AUC, pokud se normalizují na čtvrtletní dávkování a porovnají se s předpokládanou expozicí při maximální doporučené dávce pro člověka [MRHD; maximum recommended human dose].

Genotoxicita/kancerogenita

Vutrisiran nevykazoval genotoxický potenciál *in vitro* ani *in vivo*. Vutrisiran nebyl kancerogenní u potkanů a myších samců. U myších samic, kterým byl vutrisiran podáván jednou měsíčně v dávkách 3, 9 nebo 18 mg/kg, byl v závislosti na dávce pozorován statisticky významný trend vzniku kombinovaných hepatocelulárních adenomů a karcinomů, jehož relevance pro člověka není známa. Kancerogenní potenciál vutrisiranu se po zohlednění všech údajů o toxicitě považuje za nízký.

Reprodukční toxicita

Vutrisiran není farmakologicky účinný u potkanů a králíků, což omezuje prediktivitu těchto studií. Nicméně jednorázová dávka ortologu vutrisiranu specifického pro potkany neměla v kombinované studii na potkanech vliv na fertilitu a časný embryonální vývoj.

Při týdenním subkutánním podávání vutrisiranu nebyla ovlivněna fertilita a časný embryonální vývoj při více než 300násobku normalizované MRHD. V embryofetální studii s denním subkutánním podáváním vutrisiranu u březích potkanů byly pozorovány nežádoucí účinky na tělesnou hmotnost matky, spotřebu potravy, zvýšený počet předčasných porodů a postimplantační ztráty při mateřské hodnotě NOAEL 10 mg/kg/den, která byla více než 300násobkem normalizované MRHD 0,005 mg/kg/den. Na základě nepříznivého snížení tělesné hmotnosti plodu a zvýšených kosterních odchylek při $\geq 10 \text{ mg/kg/den}$ byla hodnota NOAEL vutrisiranu u plodu 3 mg/kg/den, což je 97násobek normalizované MRHD.

Ve studii embryu-fetálního vývoje u březích králíků nebyly pozorovány žádné nepříznivé účinky na vývoj embrya ani plodu při dávce vutrisiranu $\leq 30 \text{ mg/kg/den}$, což je více než 1900násobek normalizované MRHD.

V prenatálně-postnatální vývojové studii nemělo subkutánní podávání vutrisiranu každý 6. den žádný vliv na růst a vývoj potomků při hodnotě NOAEL 20 mg/kg, což je více než 90násobek normalizované MRHD.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný
Voda pro injekci
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Kyselina fosforečná (na úpravu pH).

6.2 Inkompatibility

Vzhledem k absenci studií kompatibility se tento léčivý přípravek nesmí mísit s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněná injekční stříkačka (sklo třídy I) s jehlou 29 G z nerezové oceli s krytem jehly.

Amvuttra je k dispozici v baleních obsahujících jednu předplněnou injekční stříkačku určenou k jednorázovému použití.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškeré nepoužité léčivé přípravky nebo odpadní materiál mají být zlikvidovány v souladu s místními předpisy.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1681/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. září 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance, podrobně popsané ve schváleném RMP, uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Amvuttra 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
vutrisiran

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje vutrisiran sodný odpovídající 25 mg vutrisiranu v 0,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, hydroxid sodný, kyselina fosforečná, voda pro injekci

Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

25 mg/0,5 ml

1 předplněná injekční stříkačka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání.

Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1681/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Amvuttra

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**VÍČKO ZÁSOBNÍKU PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Amvuttra 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
vutrisiran

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Alnylam Netherlands B.V.

3. POUŽITELNOST

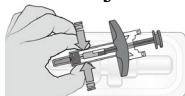
EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Subkutánní podání.
25 mg/0,5 ml
Pouze k jednorázovému použití.



MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Amvuttra 25 mg injekce
vutrisiran
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

25 mg / 0,5 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Amvuttra 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce vutrisiran

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Amvuttra a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Amvuttra používat
3. Jak se přípravek Amvuttra používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Amvuttra uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Amvuttra a k čemu se používá

Léčivou látkou přípravku Amvuttra je vutrisiran.

K čemu se přípravek Amvuttra používá

Přípravek Amvuttra se používá k léčbě onemocnění zvaného „ATTR amyloidóza“. Toto onemocnění může být dědičné nebo způsobené stárnutím. ATTR amyloidóza je způsobena problémy s bílkovinou v těle, která se nazývá „transthyretin“ (TTR). Tato bílkovina se vytváří většinou v játrech a přenáší v těle vitamín A a další látky.

U lidí s tímto onemocněním se mohou malá vlákna bílkoviny TTR hromadit a ukládat se ve formě „amyloidu“. Amyloid se může hromadit kolem nebo uvnitř nervů, srdce a dalších míst v těle a bránit jim v normální činnosti. Tak vznikají příznaky onemocnění.

Jak přípravek Amvuttra působí

Přípravek Amvuttra působí tak, že snižuje množství bílkoviny TTR, která se tvoří v játrech, což znamená, že v krvi je méně bílkoviny TTR, která může tvořit amyloid. To může pomoci omezit účinky tohoto onemocnění.

Přípravek Amvuttra se používá pouze u dospělých.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Amvuttra používat

Nepoužívejte přípravek Amvuttra:

- Jestliže jste někdy měl(a) těžkou alergickou reakci na vutrisiran nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, než začnete používat tento přípravek.

Upozornění a opatření

Snížené hladiny vitamínu A v krvi a vitamínové doplňky

Léčba přípravkem Amvuttra snižuje množství vitamínu A v krvi.

Lékař Vás požádá, abyste každý den užíval(a) doplňky s vitamínem A. Dodržujte prosím dávku vitamínu A doporučenou lékařem.

K příznakům nedostatku vitamínu A může patřit: zhoršená schopnost vidění, zejména v noci, suché oči, slabozrakost, zamlžené nebo zakalené vidění.

- Pokud zaznamenáte během užívání přípravku Amvuttra potíže s viděním nebo jakékoli jiné oční problémy, promluvte si se svým lékařem. Může Vás odeslat na vyšetření k očnímu lékaři, pokud to bude potřeba.

Jak příliš vysoká, tak příliš nízká hladina vitamínu A může poškodit vývoj nenarozeného dítěte. Ženy v plodném věku proto před zahájením léčby přípravkem Amvuttra mají vyloučit těhotenství a po dobu léčby musí používat účinnou antikoncepci (viz níže bod „Těhotenství, kojení a antikoncepce“).

- Hladina vitamínu A může zůstat nízká po dobu delší než 12 měsíců po podání poslední dávky přípravku Amvuttra.
- Informujte svého lékaře, pokud plánujete otěhotnět. Lékař Vám sdělí, abyste přestala užívat přípravek Amvuttra a doplňky s vitamínem A. Lékař se také ujistí, že se u Vás hladina vitamínu A vrátila do normálu před pokusem o početí.
- Informujte svého lékaře, pokud dojde k neplánovanému těhotenství. Lékař Vám sdělí, abyste přestala užívat přípravek Amvuttra. V prvních 3 měsících těhotenství Vám lékař může doporučit, abyste přestala užívat doplňky s vitamínem A. Během posledních 6 měsíců těhotenství Vám lékař může doporučit, abyste pokračovala v užívání doplňků s vitamínem A, pokud se hladina vitamínu A ještě nevrátila k normálním hodnotám, a to z důvodu zvýšeného rizika nedostatku vitamínu A během posledních 3 měsíců těhotenství.

Děti a dospívající

Přípravek Amvuttra se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím mladším 18 let.

Další léčivé přípravky a Amvuttra

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud užíváte, v nedávné době jste užíval(a) nebo byste mohl(a) užívat jiné léky.

Těhotenství, kojení a antikoncepce

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství

Pokud jste těhotná, přípravek Amvuttra byste neměla používat.

Ženy v plodném věku

Přípravek Amvuttra snižuje hladinu vitamínu A v krvi. Vitamín A je důležitý pro normální vývoj Vašeho nenarozeného dítěte během těhotenství (viz výše „Upozornění a opatření“).

- Pokud jste žena v plodném věku (tj. že můžete otěhotnět), musíte během léčby přípravkem Amvuttra používat účinnou antikoncepci.
- Poradte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou o vhodných metodách antikoncepce.
- Před zahájením léčby přípravkem Amvuttra je nutné vyloučit těhotenství.
- Informujte svého lékaře, pokud plánujete otěhotnět nebo pokud jste neplánovaně otěhotněla. Lékař Vám sdělí, abyste přestala přípravek Amvuttra užívat.

Kojení

Není známo, zda vutrisiran přechází do mateřského mléka. Lékař u Vás posoudí možný přínos léčby v porovnání s riziky kojení pro Vaše dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je nepravděpodobné, že by přípravek Amvuttra ovlivnil Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Lékař Vám řekne, zda Vám onemocnění umožňuje bezpečně řídit vozidla a obsluhovat stroje.

Přípravek Amvuttra obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jednom ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Amvuttra používá

Přípravek Amvuttra si můžete aplikovat sám(sama), nebo Vám může být podán pečovatelem nebo zdravotnickým pracovníkem.

Lékař nebo zdravotník Vám a/nebo Vašemu pečovateli ukáže, jak připravit a aplikovat dávku přípravku Amvuttra dříve, než to uděláte sám(sama).

Pokyny k použití přípravku Amvuttra naleznete v části „Návod k použití“ na konci této příbalové informace.

Jakou dávku přípravku Amvuttra máte použít

Doporučená dávka je 25 mg jednou za 3 měsíce.

Místo podání injekce

Přípravek Amvuttra se podává injekcí pod kůži („subkutánní podání“) do oblasti žaludku (břicha), horní části paže (v případě podání druhou osobou) nebo stehna.

Jak dlouho se přípravek Amvuttra používá

Lékař Vám řekne, jak dlouho budete muset přípravek Amvuttra používat. Neukončujte léčbu přípravkem Amvuttra, pokud Vám to neřekne lékař.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Amvuttra, než jste měl(a)

V nepravděpodobném případě, že použijete příliš velké množství přípravku (předávkování), kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka, a to i v případě, že nemáte žádné příznaky. Lékař ověří, zda nemáte nežádoucí účinky.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Amvuttra

Pokud dojde k promeškání dávky, podejte přípravek Amvuttra co nejdříve. Poté pokračujte v dávkování každé 3 měsíce od poslední podané dávky.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

Časté: mohou postihovat až 1 z 10 osob

- Zarudnutí, bolest, svědění, modřiny nebo pocit tepla v místě podání injekce
- Krevní testy prokazující zvýšení hladin jaterních enzymů zvaných alkalická fosfatáza a alaninaminotransferáza.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků, uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Amvuttra uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku, víčku a na krabici za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Chraňte před mrazem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Amvuttra obsahuje

- Léčivou látkou je vutrisiran.
- Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje vutrisiran sodný odpovídající 25 mg vutrisiranu v 0,5 ml roztoku.
- Dalšími složkami jsou: dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný a voda pro injekci. K úpravě pH mohou být použity hydroxid sodný a kyselina fosforečná (viz „Přípravek Amvuttra obsahuje sodík“ v bodě 2).

Jak přípravek Amvuttra vypadá a co obsahuje toto balení

Tento léčivý přípravek je čirý, bezbarvý až žlutý injekční roztok (injekce). Jedno balení obsahuje jednu předplněnou injekční stříkačku k jednorázovému použití.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Alnylam Sweden AB
Tlf.: 433 105 15 (+45 787 453 01)
medinfo@alnylam.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

Norge

Alnylam Sweden AB
Tlf: 800 544 00 (+472 1405 657)
medinfo@alnylam.com

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

NÁVOD K POUŽITÍ
Amvuttra 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
vutrisiran
Jednodávková předplněná injekční stříkačka s ochranným krytem jehly

Před použitím této předplněné injekční stříkačky si přečtěte tyto pokyny.

Princip předplněné injekční stříkačky

Předplněná injekční stříkačka (označovaná jako „injekční stříkačka“) je určena pouze k jednorázovému použití.

Cesta a způsob podání

Krabička obsahuje jednu injekční stříkačku přípravku Amvuttra k jednorázovému použití. Injekční stříkačka přípravku Amvuttra obsahuje 25 mg vutrisiranu k injekčnímu podání pod kůži (podkožnímu podání) jednou za 3 měsíce.

Lékař nebo zdravotník Vám a/nebo Vašemu pečovateli ukáže, jak připravit a aplikovat dávku přípravku Amvuttra, než to uděláte sám(sama). V případě potřeby další instrukce a podpory kontaktujte svého zdravotníka nebo lékaře.

Uchovejte tento návod až do použití injekční stříkačky.

Jak přípravek Amvuttra uchovávat

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Důležitá upozornění

Nepoužívejte, pokud je krabička poškozená nebo jeví známky manipulace.

Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud jste ji upustil(a) na tvrdý povrch.

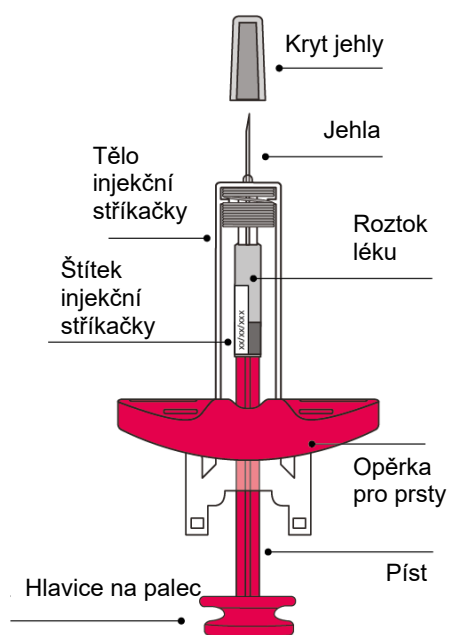
Nedotýkejte se pístu, dokud nebudete připraven(a) k aplikaci injekce.

Neodstraňujte kryt jehly do doby aplikace injekce.

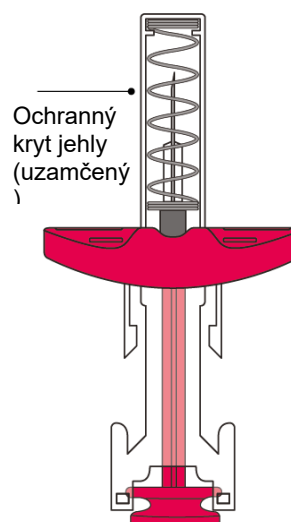
V žádném případě **nenasazujte** kryt jehly zpět na injekční stříkačku.

Jak injekční stříkačka vypadá před a po použití:

Před použitím



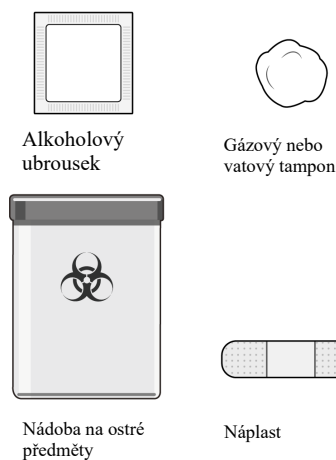
Po použití



Krok 1: Připravte si pomocný materiál

Připravte si následující pomůcky (nejsou součástí balení) a položte je na čistý rovný povrch:

- Alkoholový ubrousek
- Gázový nebo vatový tampon
- Náplast
- Nádobka na ostré předměty

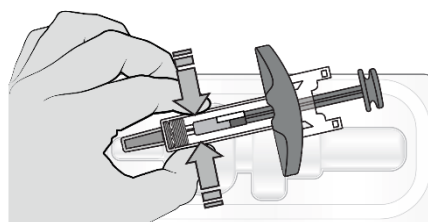


Krok 2: Připravte si injekční stříkačku

Pokud je injekční stříkačka uchovávána v chladu, nechte ji 30 minut před použitím zahřát na pokojovou teplotu.

Neohřívajte injekční stříkačku žádným jiným způsobem, např. v mikrovlnné troubě, horké vodě nebo v blízkosti jiných zdrojů tepla.

Uchopte injekční stříkačku za tělo a vyjměte ji z obalu.



Nedotýkejte se pístu, dokud nebudete připraven(a) k aplikaci injekce.

Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud jste ji upustil(a) na tvrdý povrch.

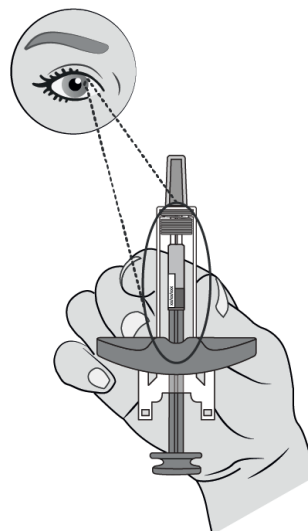
Neodstraňujte kryt jehly do doby aplikace injekce.

Krok 3: Zkontrolujte injekční stříkačku

Zkontrolujte:

- ✓ Zda injekční stříkačka není poškozená, například prasklá nebo zda roztok léku neprosakuje.
- ✓ Zda je kryt jehly neporušen a je nasazen na injekční stříkačce.
- ✓ Zda je roztok léku v injekční stříkačce čirý, bezbarvý až žlutý.
- ✓ Zda je na štítku injekční stříkačky uvedeno „Amvuttra 25 mg”.
- ✓ Datum použitelnosti na štítku injekční stříkačky.

Je běžné, že uvnitř injekční stříkačky jsou vidět vzduchové bubliny.



Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud při její kontrole a kontrole roztoku léku zjistíte jakékoli nedostatky.

Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud uplynula doba použitelnosti.

Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud roztok léku obsahuje částice nebo je zakalený či změnil svou barvu.

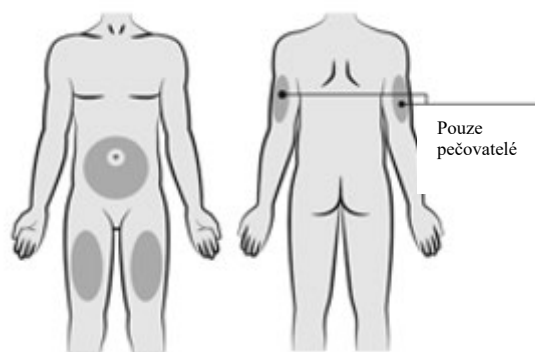
Pokud zjistíte jakékoli nedostatky, kontaktujte zdravotnického pracovníka.

Krok 4: Vyberte místo vpichu

Vyberte si místo vpichu z následujících oblastí:

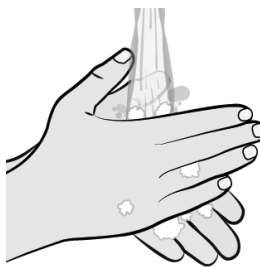
- Břicho, kromě oblasti 5 cm (2 palce) kolem pupku.
- Přední strany stehen.
- Pokud Vám injekci aplikuje jiná osoba, mohou být pro vpich použity také zadní strany paží.

Neaplikujte do oblastí kůže, které jsou citlivé, zarudlé, oteklé, pohmožděné nebo zatvrdlé a do oblasti 5 cm (2 palce) kolem pupku.



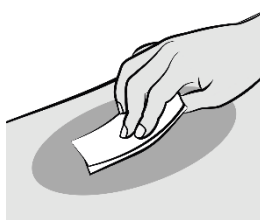
Krok 5: Připravte se na aplikaci injekce

Umyjte si ruce mýdlem a vodou a důkladně je vysušte čistým ručníkem.



Vybrané místo vpichu očistěte pomocí alkoholového ubrousku.

Před aplikací injekce nechte kůži oschnout na vzduchu. Místa vpichu se po čišťení nedotýkejte, ani na něj nefoukejte.

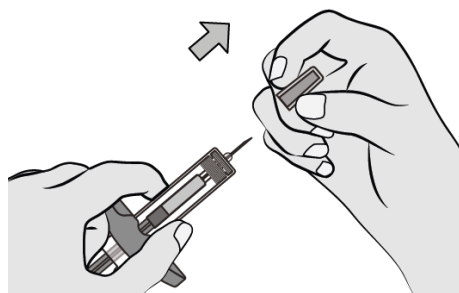


Krok 6: Sejměte kryt jehly

Držte tělo injekční stříkačky jednou rukou.

Druhou rukou rovným tahem sejměte kryt jehly a ihned jej zlikvidujte.

Je běžné, že na špičce jehly je vidět kapka tekutiny.



Nedotýkejte se jehly a nedovolte, aby se dotkla jakéhokoli povrchu.

Nenasazujte kryt jehly zpět na injekční stříkačku.

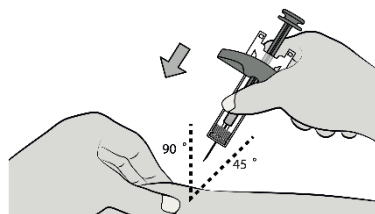
Nenatahujte píst.

Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud jste ji upustil(a) na tvrdý povrch.

Krok 7: Zaveďte jehlu

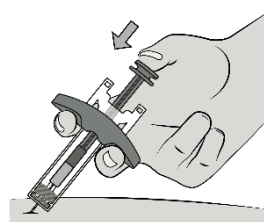
Volnou rukou jemně sevřete očištěnou kůži kolem místa vpichu pro vytvoření kožní řasy pro aplikaci injekce.

Jehlu zcela vpíchněte do sevřené kůže pod úhlem 45-90°.



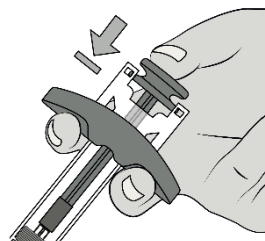
Krok 8: Vstříkněte léčivý přípravek

Pomocí hlavice na palec zatlačte na píst a zároveň prsty držte opěrku pro prsty.



Aby došlo k podání celé dávky roztoku léku, zatlačte píst až úplně dolů, jak nejdále to půjde.

Píst musí být stlačen **až úplně dolů**, aby došlo k podání dávky.

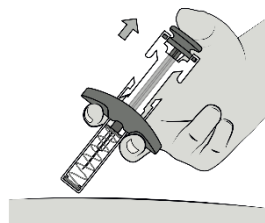


Krok 9: Uvolněte píst

Uvolněte píst, aby ochranný kryt zakryl jehlu.

Oddalte injekční stříkačku od kůže.

Neblokujte pohyb pístu.
Netahejte za ochranný kryt jehly.
Ochranný kryt jehly automaticky jehlu zakryje.



Krok 10: Zkontrolujte místo vpichu

V místě vpichu se může objevit malé množství krve nebo tekutiny.

V takovém případě tlačte na místo vpichu gázovým nebo vatovým tamponem, dokud se krvácení nezastaví.

Místo vpichu netřete.

Krok 11: Zlikvidujte použitou injekční stříkačku

Použitou injekční stříkačku **ihned vyhod'te** do nádoby na ostré předměty.

K likvidaci injekčních stříkaček používejte **pouze nádobu na ostré předměty**.

