ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amvuttra 25 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene vutrisirán sódico equivalente a 25 mg de vutrisirán en 0,5 ml de solución.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección).

Solución transparente, de incolora a amarilla (con pH de aproximadamente 7; osmolalidad de 210 a 390 mOsm/kg).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Amvuttra está indicado para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 o 2 (ATTRh-PN).

Amvuttra está indicado para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina nativa o hereditaria en pacientes adultos con miocardiopatía (ATTR-CM).

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento se deberá iniciar bajo la supervisión de un médico familiarizado con el manejo de la amiloidosis. El tratamiento deberá comenzar lo antes posible durante el transcurso de la enfermedad para prevenir la acumulación de discapacidad.

<u>Posología</u>

La dosis recomendada de Amvuttra es de 25 mg administrados mediante inyección subcutánea una vez cada 3 meses.

Se recomienda el aporte complementario de aproximadamente 2500 UI a 3000 UI de vitamina A al día, como máximo, a los pacientes tratados con Amvuttra (ver sección 4.4).

La decisión de seguir tratando a aquellos pacientes cuya enfermedad evolucione a polineuropatía en estadio 3 quedará a discreción del médico, basado en la valoración global del riesgo-beneficio.

Los datos disponibles con vutrisirán en pacientes con clase IV de la *New York Heart Association* (NYHA) y en pacientes que presentan tanto clase III de la NYHA como estadio III del *National Amyloidosis Centre* (NAC) son limitados. Sin embargo, si los pacientes en tratamiento con vutrisirán progresan a estos estadios, estos datos sugieren que los pacientes pueden seguir en tratamiento.

Dosis omitida
Si se omite una dosis, se debe administrar Amvuttra lo antes posible. Se deberá reanudar la administración cada 3 meses después de la dosis administrada más recientemente.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis en los pacientes ≥65 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤1 x límite superior de la normalidad [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST] >1 x LSN o bilirrubina total >1,0 a 1,5 × LSN y cualquier valor de AST) o moderada (bilirrubina total >1,5 a 3 × LSN y cualquier valor de AST). Vutrisirán no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave y solo se debe utilizar en estos pacientes si el beneficio clínico previsto supera el riesgo potencial (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (velocidad de filtración glomerular estimada [VFGe] de ≥30 a <90 ml/min/1,73 m^2). Vutrisirán no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal y solo se debe utilizar en estos pacientes si el beneficio clínico previsto supera el riesgo potencial (ver sección 5.2).

Población pediátrica
No se han establecido la seguridad y eficacia de Amvuttra en niños o adolescentes de menos de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Amvuttra es solo para uso por vía subcutánea.

Amvuttra puede ser administrado por un profesional sanitario, por el paciente o por un cuidador.

Los pacientes o cuidadores pueden inyectar Amvuttra después de que un profesional sanitario les haya instruido en la técnica correcta de inyección subcutánea.

Este es un medicamento listo para usar y únicamente para un solo uso.

Se debe inspeccionar visualmente la solución para comprobar la ausencia de partículas o cambios de color. No utilizar este medicamento si la solución contiene partículas o ha cambiado de color.

Antes de la administración, se debe dejar la caja a temperatura ambiente durante unos 30 minutos para que la jeringa precargada se atempere, si se conserva en nevera.

- La inyección subcutánea se debe administrar en uno de los lugares siguientes: el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. Si se inyecta en la parte superior del brazo, la inyección debe ser administrada por un profesional sanitario o por un cuidador. No se debe administrar Amvuttra en tejido cicatricial ni en zonas enrojecidas, inflamadas o hinchadas.
- Si se inyecta en el abdomen, se deber evitar la zona alrededor del ombligo.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad grave (p. ej., anafilaxis) al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Deficiencia de vitamina A

Al reducir la proteína transtiretina (TTR) en suero, el tratamiento con Amvuttra produce un descenso de los niveles séricos de vitamina A (retinol) (ver sección 5.1). Se deben corregir los niveles séricos de vitamina A por debajo del límite inferior de la normalidad, y se deben evaluar los síntomas o signos oculares debidos a la deficiencia de vitamina A antes de iniciar el tratamiento con Amvuttra.

Los pacientes que reciben Amvuttra deben tomar suplementos orales de aproximadamente 2500 UI a 3000 UI de vitamina A al día, como máximo, para reducir el riesgo potencial de síntomas oculares debido a la deficiencia de vitamina A. Se recomienda una evaluación oftalmológica si los pacientes presentan síntomas oculares indicativos de deficiencia de vitamina A como, por ejemplo, visión nocturna reducida o ceguera nocturna, ojos secos persistentes, inflamación ocular, inflamación o ulceración corneal, engrosamiento corneal o perforación corneal.

Durante los primeros 60 días de embarazo, los niveles de vitamina A demasiado altos o demasiado bajos pueden estar relacionados con un mayor riesgo de malformación fetal. Por lo tanto, se debe excluir el embarazo antes de iniciar el tratamiento con Amvuttra y las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos (ver sección 4.6). Si una mujer tiene intención de quedarse embarazada, se debe interrumpir el tratamiento con Amvuttra y el aporte complementario de vitamina A, y se deben vigilar los niveles séricos de vitamina A, que deben haber vuelto a la normalidad antes de intentar quedarse embarazada. Los niveles séricos de vitamina A pueden permanecer bajos durante más de 12 meses después de la última dosis de Amvuttra.

En el caso de un embarazo no planificado, se debe suspender la administración de Amvuttra (ver sección 4.6). No se puede recomendar si continuar o interrumpir el suplemento de vitamina A durante el primer trimestre del embarazo no planificado. Si se continúa con el aporte complementario de vitamina A, la dosis diaria no debe superar las 3000 UI al día, ya que no existen datos que respalden el uso de dosis más altas. A partir de entonces, se debe reanudar un suplemento de vitamina A de 2500 UI a 3000 UI al día en el segundo y tercer trimestre si los niveles séricos de vitamina A todavía no han vuelto a la normalidad, debido al mayor riesgo de deficiencia de vitamina A en el tercer trimestre.

Se desconoce si el suplemento de vitamina A durante el embarazo es suficiente para prevenir la deficiencia de esta vitamina si la embarazada continúa recibiendo Amvuttra. Sin embargo, es poco probable que el aumento del suplemento de vitamina A a una dosis superior a 3000 UI al día durante el embarazo corrija los niveles plasmáticos de retinol debido al mecanismo de acción de Amvuttra, y puede ser perjudicial para la madre y el feto.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos de interacciones. No se espera que vutrisirán cause interacciones farmacológicas o se vea afectado por inhibidores o inductores de las enzimas del citocromo P450, ni que module la actividad de los transportadores. Por lo tanto, no se prevén interacciones clínicamente significativas entre vutrisirán y otros medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

El tratamiento con Amvuttra reduce los niveles séricos de vitamina A. Unos niveles de vitamina A demasiado altos o demasiado bajos pueden estar relacionados con un mayor riesgo de malformación fetal. Por lo tanto, se debe excluir el embarazo antes de iniciar el tratamiento con Amvuttra y las

mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Si una mujer tiene intención de quedarse embarazada, se debe interrumpir el tratamiento con Amvuttra y el aporte complementario de vitamina A y se deben vigilar los niveles séricos de vitamina A, que deben haber vuelto a la normalidad antes de intentar quedarse embarazada (ver sección 4.4.). Los niveles séricos de vitamina A pueden permanecer bajos durante más de 12 meses después de la última dosis de Amvuttra.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Amvuttra en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Debido al riesgo teratogénico derivado de niveles de vitamina A desequilibrados, no se debe utilizar Amvuttra durante el embarazo. Como medida de precaución, se deben medir los niveles de vitamina A (ver sección 4.4) y de hormona estimulante del tiroides en las primeras fases del embarazo. Se debe llevar a cabo una vigilancia estrecha del feto en caso de un embarazo no planificado, especialmente durante el primer trimestre.

Lactancia

Se desconoce si vutrisirán se excreta en la leche humana. No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de vutrisirán en la leche de animales (ver sección 5.3).

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir o no administrar el tratamiento con Amvuttra tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de Amvuttra en la fertilidad humana. No se han detectado efectos en la fertilidad masculina o femenina en estudios con animales (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Amvuttra sobre la capacidad para conducir y usar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad de Amvuttra se caracterizó a partir de los datos de los estudios clínicos de fase 3 aleatorizados y controlados. Las reacciones adversas notificadas en el conjunto de datos combinados de los estudios HELIOS-A y HELIOS-B se presentan en la Tabla 1. Las reacciones adversas se presentan como términos preferidos de MedDRA según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. La frecuencia de las reacciones adversas se expresa según la categoría siguiente: frecuentes (≥1/100 a <1/10).

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con Amvuttra

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en la zona de inyección[a]	Frecuentes
Exploraciones complementarias	Alanina aminotransferasa elevada	Frecuentes
	Fosfatasa alcalina en sangre aumentada	Frecuentes
[a] Los síntomas notificados incluyeron hematomas, eritema, dolor, prurito y calor. Las reacciones en la zona de inyección fueron leves, transitorias y no provocaron la interrupción del tratamiento.		

Descripción de algunas reacciones adversas

Pruebas de la función hepática
En el estudio HELIOS-B, 97 (30 %) de los pacientes tratados con Amvuttra y 78 (24 %) de los tratados con placebo presentaron un aumento leve de la alanina aminotransferasa (ALT) superior al LSN e inferior o igual a 3 veces el LSN. Todos los pacientes tratados con Amvuttra con elevaciones leves de ALT fueron asintomáticos y la mayoría presentó normalización de los niveles de ALT con la continuación de la administración.

Inmunogenicidad
En los estudios HELIOS-A y HELIOS-B, 4 (3,3 %) y 1 (0,3 %) pacientes tratados con Amvuttra, respectivamente, presentaron anticuerpos antifármaco (AAF). En ambos estudios, los títulos de AAF fueron bajos y transitorios, sin signos de que tuvieran efectos en la eficacia clínica, el perfil de seguridad o el perfil farmacocinético o farmacodinámico de vutrisirán.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente, según esté indicado médicamente, para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y administrar el tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros fármacos del sistema nervioso; código ATC: N07XX18

Mecanismo de acción

Amvuttra contiene vutrisirán, un ácido ribonucleico pequeño de interferencia (ARNpi) bicatenario y estabilizado químicamente que está dirigido de forma específica contra el ARN mensajero (ARNm) de la transtiretina nativa (*TTR*) y/o sus variantes, unido covalentemente a un ligando que contiene tres residuos de *N*-acetilgalactosamina (GalNAc) para facilitar la entrada del ARNpi en los hepatocitos.

A través de un proceso natural denominado interferencia por ARN (ARNi), vutrisirán produce la degradación catalítica del ARNm de la TTR en el hígado, lo que da lugar a una reducción de los niveles séricos de la proteína TTR amiloidogénica nativa y de sus variantes, reduciendo así el depósito de amiloide TTR en los tejidos.

Efectos farmacodinámicos

En HELIOS-A, la TTR sérica media descendió rápidamente tan pronto como en el día 22, con una reducción media de la TTR cercana al estado estacionario del 73 % en la semana 6. Con la administración repetida de 25 mg una vez cada 3 meses, la reducción media de la TTR sérica al cabo de 9 y 18 meses de tratamiento fue del 83 % y el 88 %, respectivamente. Se observaron reducciones de la TTR similares independientemente del genotipo (V30M o no V30M), uso previo de estabilizadores de la TTR, peso, sexo, edad o raza.

En HELIOS-B, el perfil de reducción de la TTR sérica media fue coherente con el observado en HELIOS-A, y similar en todos los subgrupos estudiados (edad, sexo, raza, peso corporal, presencia o

ausencia de anticuerpos antifármaco [AAF], tipo de enfermedad ATTR [nativa o hereditaria], clase según la NYHA y uso basal de tafamidis).

La TTR sérica es un transportador de la proteína de unión del retinol 4, que es el transportador principal de la vitamina A en la sangre. En HELIOS-A, Amvuttra redujo los niveles séricos de vitamina A con reducciones máxima y mínima medias en estado estacionario del 70 % y 63 %, respectivamente (ver las secciones 4.4 y 4.5). En HELIOS-B, las reducciones de la vitamina A en suero fueron coherentes con las observadas en HELIOS-A.

En HELIOS-B, los niveles de NT-proBNP y de troponina I, biomarcadores cardiacos asociados a la insuficiencia cardiaca, mostraron una relativa estabilidad en los pacientes tratados con Amvuttra en cuanto a la mediana de cambio desde el momento basal hasta el mes 30 en la población global (NT-proBNP: aumento del 9 %; troponina I: disminución del 10 %), mientras que los niveles en los pacientes tratados con placebo mostraron un empeoramiento (NT-proBNP: aumento del 52 %; troponina I: aumento del 22 %). Se observaron tendencias consistentes en la población en monoterapia.

En HELIOS-B, los ecocardiogramas evaluados a nivel central mostraron una reducción a favor de Amvuttra con respecto al placebo en el grosor de la pared del VI (diferencia de la media de mínimos cuadrados: –0,4 mm [IC del 95 %: –0,8; –0,0]) y en la deformación longitudinal (diferencia de la media de mínimos cuadrados: –1,23 % [IC del 95 %: –1,73; –0,73]) en la población global. Los resultados en la población en monoterapia fueron consistentes.

Eficacia clínica y seguridad

Amiloidosis ATTRh con polineuropatía
La eficacia de Amvuttra se estudió en un estudio clínico internacional, aleatorizado y abierto (HELIOS-A) en pacientes adultos con ATTRh-PN. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 3:1 a recibir 25 mg de Amvuttra (N = 122) por vía subcutánea una vez cada 3 meses o 0,3 mg/kg de patisirán (N = 42) por vía intravenosa una vez cada 3 semanas. El periodo de tratamiento del estudio tuvo una duración de 18 meses durante los que se realizaron dos análisis, uno en el mes 9 y otro en el mes 18. El 97 % de los pacientes tratados con Amvuttra completaron al menos los 18 meses del tratamiento asignado (vutrisirán o patisirán). Las evaluaciones de la eficacia se basaron en la comparación del grupo de vutrisirán del estudio con un grupo de placebo externo (grupo de placebo del estudio en fase III APOLLO), compuesto por una población parecida de pacientes con ATTRh-PN. La evaluación de no inferioridad en relación con la reducción de la TTR sérica se basó en la comparación del grupo de vutrisirán con el grupo del estudio tratado con patisirán.

La mediana de edad de los pacientes tratados con Amvuttra en el momento basal era de 60 años (intervalo: de 34 a 80 años); el 38 % de los pacientes eran ≥65 años y el 65 % de sexo masculino. Hubo 22 variantes de la TTR: V30M (44 %), T60A (13 %), E89Q (8 %), A97S (6 %), S50R (4 %), V122I (3 %), L58H (3 %) y otras (18 %). El 20 % de los pacientes tenía el genotipo V30M y síntomas precoces (<50 años). En el momento basal, el 69 % de los pacientes tenía enfermedad en estadio 1 (ambulación no alterada; en su mayor parte, neuropatía sensorial, motora y autónoma leve en los miembros inferiores) y el 31 % enfermedad en estadio 2 (necesidad de ayuda en la ambulación; deterioro moderado de los miembros inferiores, los miembros superiores y el tronco). No hubo pacientes con enfermedad en estadio 3. El 61 % de los pacientes había recibido tratamiento previo con estabilizadores de los tetrámeros de TTR. El 9 % y el 35 % de los pacientes presentaban insuficiencia cardíaca de clase I y II, respectivamente, según la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA). El 33 % de los pacientes cumplían los criterios predefinidos de afectación cardíaca (grosor de la pared del ventrículo izquierdo al inicio ≥13 mm, sin antecedentes de hipertensión ni valvulopatía aórtica).

La variable primaria de la eficacia fue el cambio desde el momento basal hasta el mes 18 en la Puntuación de alteración de la neuropatía +7 modificada (mNIS+7). Esta variable consiste en una medida compuesta de la neuropatía motora, sensorial y autónoma que incluye valoraciones de la fuerza motora y los reflejos, pruebas sensoriales cuantitativas, estudios de conducción nerviosa y

presión arterial postural, con puntuaciones situadas entre 0 y 304 puntos en las que una mayor puntuación indica una mayor afectación.

Se evaluó el cambio desde el momento basal hasta el mes 18 en la puntuación total del Cuestionario de calidad de vida de Norfolk-Neuropatía diabética (QoL-DN) como variable secundaria. El cuestionario QoL-DN de Norfolk (notificado por el paciente) incluye dominios relativos a la función nerviosa de fibras pequeñas, fibras grandes y la función neurovegetativa, los síntomas de polineuropatía y las actividades de la vida diaria, con puntuaciones totales situadas entre -4 y 136, en las que una mayor puntuación indica un empeoramiento de la calidad de vida.

Otras variables secundarias incluyeron la velocidad de la marcha (prueba de marcha de 10 metros), el estado nutricional (IMCm) y la capacidad para realizar actividades de la vida diaria y participar en actividades sociales notificada por el paciente (Escala de discapacidad global Rasch [R-ODS]).

El tratamiento con Amvuttra en el estudio HELIOS-A demostró mejorías estadísticamente significativas en todas las variables (tabla 2 y figura 1) medidas desde el momento basal hasta los meses 9 y 18, en comparación con el grupo de placebo externo del estudio APOLLO (todos $p < 0{,}0001$).

El promedio de reducción porcentual mínima de la TTR con el tiempo hasta el mes 18 fue del 84,7 % con vutrisirán y del 80,6 % con patisirán. La reducción porcentual de los niveles de TTR sérica en el grupo de vutrisirán no fue inferior (según los criterios predefinidos) a la observada en el grupo del estudio tratado con patisirán hasta el mes 18, con una mediana de la diferencia del 5,3 % (IC 95 %: 1,2 %, 9,3 %).

Tabla 2: Resumen de los resultados de eficacia clínica del estudio HELIOS-A

Variable[a]	Momento basal, media (DE)		Cambio desde el momento basal, media de MC (EEM)		Amvuttra-Placebo[b] Diferencia entre los tratamientos, media de MC (IC 95 %)	Valor de *p*
	Amvuttra N = 122	Placebo[b] N = 77	Amvuttra	Placebo[b]		
Mes 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)	*p* <0,0001
QoL-DN de Norfolk[c]	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-3,3 (1,7)	12,9 (2,2)	-16,2 (-21,7, -10,8)	*p* <0,0001
Prueba de marcha de 10 metros (m/s)[d]	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	0 (0,02)	-0,13 (0,03)	0,13 (0,07, 0,19)	*p* <0,0001
Mes 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)	*p* <0,0001
QoL-DN de Norfolk[c]	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-1,2 (1,8)	19,8 (2,6)	-21,0 (-27,1, -14,9)	*p* <0,0001
Prueba de marcha de 10 metros (m/s)[d]	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	-0,02 (0,03)	-0,26 (0,04)	0,24 (0,15, 0,33)	*p* <0,0001
IMCm[e]	1057,5 (233,8)	989,9 (214,2)	25,0 (9,5)	-115,7 (13,4)	140,7 (108,4, 172,9)	*p* <0,0001
R-ODS[f]	34,1 (11,0)	29,8 (10,8)	-1,5 (0,6)	-9,9 (0,8)	8,4 (6,5, 10,4)	*p* <0,0001

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; media de MC = media de mínimos cuadrados; IMCm = índice de masa corporal modificado; mNIS = puntuación de alteración de la neuropatía modificada; QoL-DN = Calidad de vida - Neuropatía diabética; DE = desviación estándar; EEM = error estándar de la media.

[a] Todas las variables en el mes 9 se analizaron con el análisis de la covarianza (ANCOVA) aplicando el método de imputación múltiple (IM) y todas las variables en el mes 18 se analizaron con el modelo de efectos mixtos para medidas repetidas (MMRM).

[b] Grupo de placebo externo del estudio aleatorizado y controlado APOLLO.

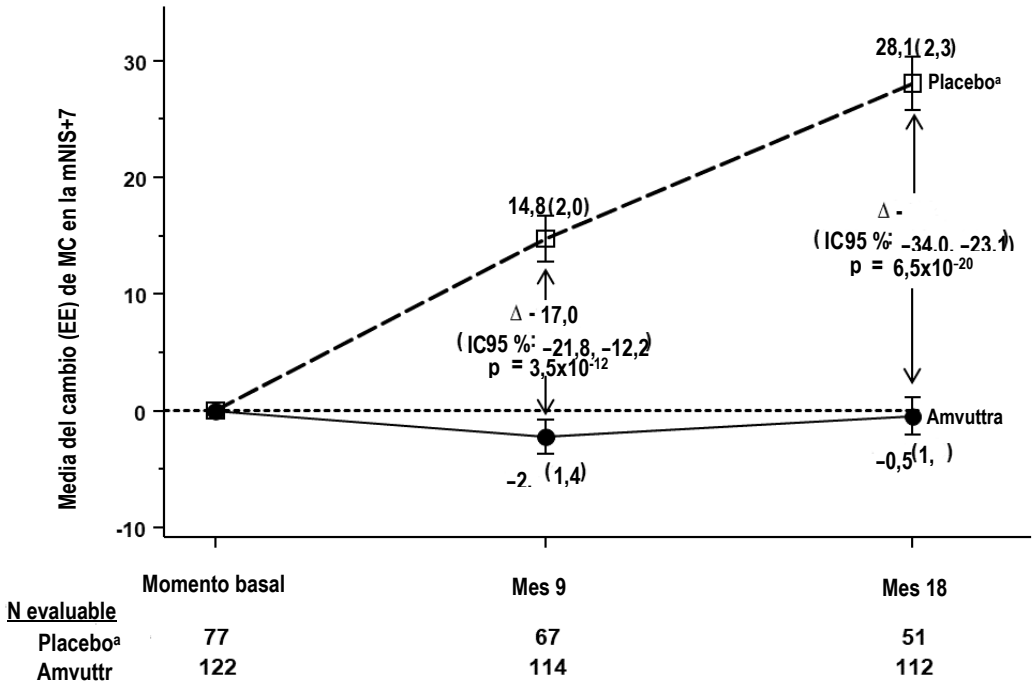
[c] Un número más bajo indica un deterioro menor/menos síntomas.

[d] Un número más alto indica menos discapacidad/un deterioro menor.

[e] IMCm: índice de masa corporal (IMC; kg/m^2) multiplicado por el valor de la albúmina en suero (g/l); un número más alto indica un estado nutricional mejor.

[f] Un número más alto indica menos discapacidad/un deterioro menor.

Figura 1: Cambio desde el momento basal en la mNIS+7 (mes 9 y mes 18)



La reducción de la mNIS+7 indica mejora.
Δ indica la diferencia entre los grupos de tratamiento, mostrada como la diferencia de las medias de MC (IC 95 %) correspondientes a AMVUTTRA – placebo externo.
Todas las variables en el mes 9 se analizaron con el análisis de la covarianza (ANCOVA) aplicando el método de imputación múltiple (IM) y todas las variables en el mes 18 se analizaron con el modelo de efectos mixtos para medidas repetidas (MMRM).
[a] Grupo de placebo externo del estudio aleatorizado y controlado APOLLO.

Los pacientes que recibieron Amvuttra experimentaron beneficios parecidos en relación con el placebo, en la puntuación total de la mNIS+7 y de la QoL-DN de Norfolk, en el mes 9 y el mes 18 en todos los subgrupos, incluidos los subgrupos de edad, sexo, raza, región, puntuación en la NIS, estado de genotipo V30M, uso previo de estabilizadores de la TTR, estadio de la enfermedad y pacientes que cumplían o no cumplían los criterios predefinidos de afectación cardíaca.

El propéptido natriurético tipo B N-terminal (NT-proPNB) es un biomarcador pronóstico de disfunción cardíaca. Los valores basales de NT-proPNB (media geométrica) fueron 273 ng/l y 531 ng/l en los pacientes tratados con Amvuttra y con placebo, respectivamente. En el mes 18, los valores de la media geométrica del NT-proPNB disminuyeron en un 6 % en los tratados con Amvuttra, mientras que en los receptores del placebo se produjo un aumento del 96 %.

Las ecocardiografías evaluadas de manera centralizada mostraron cambios en el grosor de la pared (diferencia de las medias de MC: -0,18 mm [IC 95 %: -0,74, 0,38]) y la contractilidad longitudinal (diferencia de las medias de MC: -0,4 % [IC 95 %: -1,2, 0,4]) del ventrículo izquierdo con el tratamiento con Amvuttra en comparación con el placebo.

Amiloidosis ATTRwt o ATTRh con miocardiopatía
La eficacia de Amvuttra quedó demostrada en un estudio clínico internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (HELIOS-B) en pacientes adultos con ATTR-CM. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir 25 mg de Amvuttra por vía subcutánea una vez cada 3 meses, o placebo . En el momento basal, el 40 % de los pacientes recibía tratamiento con tafamidis. La aleatorización al tratamiento se estratificó en función del uso basal de tafamidis, el tipo de enfermedad ATTR (amiloidosis ATTRwt o ATTRh), la gravedad basal de la enfermedad (clase I o II según la clasificación de la NYHA) y la edad (<75 años frente a todas las demás edades).

De los pacientes que recibían Amvuttra en el momento basal, la mediana de edad de los pacientes era de 77 años (intervalo de 45 a 85 años) y el 92 % eran hombres. El 85 % de los pacientes eran caucásicos, el 7 % de raza negra o afroamericanos y el 6 % asiáticos. El 89 % de los pacientes presentaba amiloidosis ATTRwt y el 11 % amiloidosis ATTRh. Según la clasificación de la NYHA de la insuficiencia cardiaca (IC), el 15 % de los pacientes presentaba clase I, el 77 % clase II y el 8 % clase III y estaban en el estadio 1 o 2 de la enfermedad ATTR según el NAC. Los datos demográficos de los pacientes y las características basales de la enfermedad eran similares entre los grupos de tratamiento.

La variable primaria de la eficacia fue el resultado compuesto de mortalidad por todas las causas y acontecimientos CV recurrentes (hospitalizaciones por causas CV y visitas a urgencias por insuficiencia cardiaca) durante el periodo de tratamiento doble ciego de hasta 36 meses, evaluado en la población global y en la población en monoterapia (definida como los pacientes que no habían recibido tafamidis en el momento basal del estudio).

Amvuttra produjo reducciones significativas del riesgo de mortalidad por todas las causas y de acontecimientos CV recurrentes en comparación con placebo en las poblaciones global y en monoterapia del 28,2 % y el 32,8 %, respectivamente (Tabla 3). Aproximadamente, el 77 % de todas las muertes en HELIOS-B fueron por causas CV. La tasa de muertes por causas CV y no CV fue menor en los pacientes tratados con Amvuttra que en los tratados con placebo. Del número total de acontecimientos CV, el 87,9 % fueron hospitalizaciones por causas CV y el 12,1 % fueron visitas a urgencias por IC. En la Figura 2 se presenta una curva de Kaplan-Meier que indica el tiempo transcurrido hasta el primer acontecimiento CV o la mortalidad por todas las causas.

Ambos componentes de la variable primaria compuesta contribuyeron individualmente al efecto del tratamiento en la población global y en la población en monoterapia (Tabla 3).

En el análisis de la variable secundaria de la mortalidad por todas las causas, que incluyó datos hasta el mes 42, teniendo en cuenta el periodo doble ciego y hasta 6 meses adicionales de datos de supervivencia para todos los pacientes, Amvuttra produjo una reducción del 35,5 % del riesgo de muerte con respecto al placebo en la población global (hazard ratio [HR]: 0,645; IC del 95 %: 0,463; 0,898; p = 0,0098), y una reducción del 34,5 % en la población en monoterapia (hazard ratio: 0,655; IC del 95 %: 0,440; 0,973; p = 0,0454).

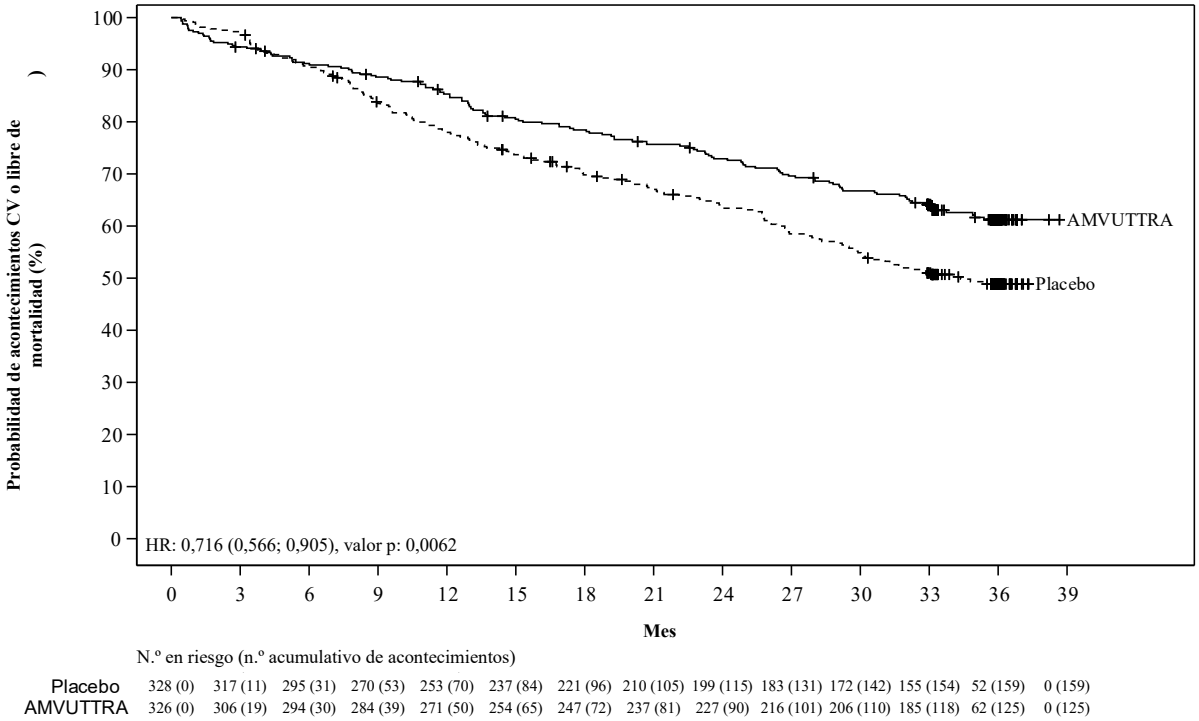
Tabla 3: Variable primaria compuesta y sus componentes individuales en HELIOS-B

Variable		Población global		Población en monoterapia	
		Amvuttra (N = 326)	**Placebo (N = 328)**	**Amvuttra (N = 196)**	**Placebo (N = 199)**
Variable primaria compuesta[a]	Hazard ratio (IC del 95 %)[b] Valor p[b]	0,718 (0,555; 0,929) 0,0118		0,672 (0,487; 0,929) 0,0162	
Componentes de la variable primaria compuesta					
Mortalidad por todas las causas	Hazard ratio (IC del 95 %)[c]	0,694 (0,490; 0,982)		0,705 (0,467; 1,064)	
Hospitalizaciones por causas CV y consultas a urgencias por IC	Cociente de tasas relativo (IC del 95 %)[d]	0,733 (0,610; 0,882)		0,676 (0,533; 0,857)	

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; CV = cardiovascular; IC = insuficiencia cardiaca.
El trasplante cardiaco y la colocación de un dispositivo de asistencia en el ventrículo izquierdo se tratan como muerte. Las muertes tras la interrupción del estudio se incluyen en el análisis del componente de mortalidad por todas las causas.

[a] Variable primaria compuesta definida como: resultado compuesto de mortalidad por todas las causas y acontecimientos CV recurrentes. El análisis principal incluyó al menos 33 meses (y hasta 36 meses) de seguimiento de todos los pacientes.
[b] El hazard ratio (IC del 95 %) y el valor p se basan en un modelo modificado de Andersen-Gill.
[c] El hazard ratio (IC del 95 %) se basa en un modelo de riesgos proporcionales de Cox.
[d] El cociente de tasas relativo (IC del 95 %) se basa en un modelo de regresión de Poisson.

Figura 2: Tiempo hasta el primer acontecimiento CV o mortalidad por todas las causas (población global)

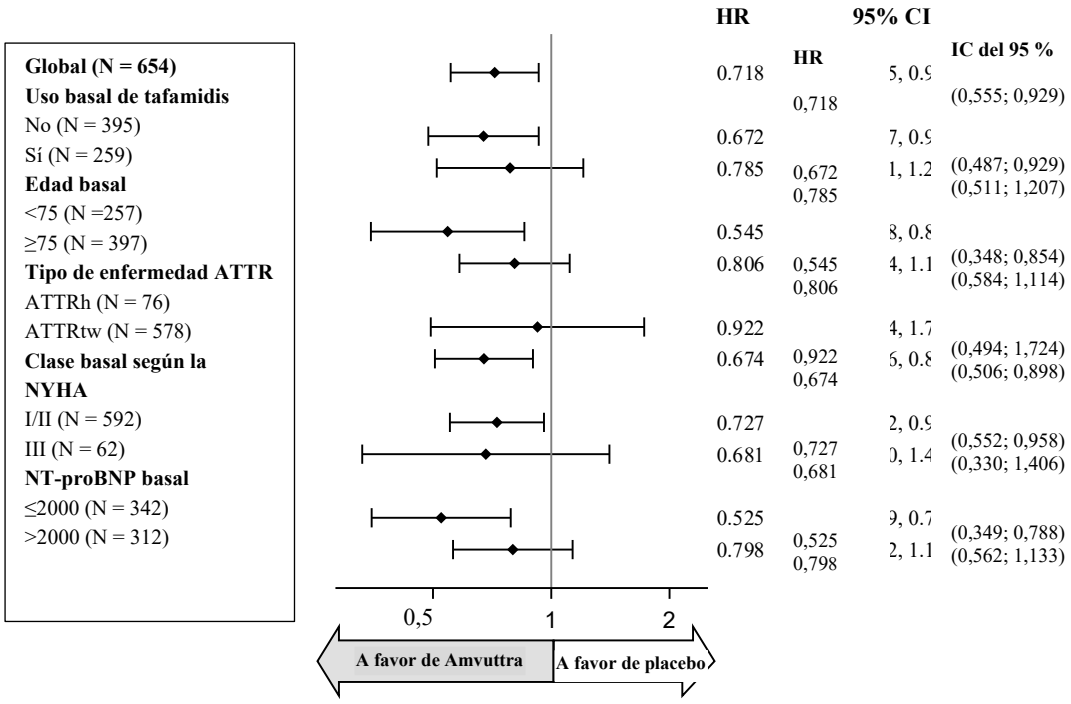


Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; CV = cardiovascular; HR = hazard ratio.

El trasplante cardiaco y la colocación de un dispositivo de asistencia en el ventrículo izquierdo se tratan como muerte. Las curvas de Kaplan-Meier se ajustan en función de las características basales de la enfermedad mediante el método de ponderación de probabilidad inversa del tratamiento. El HR y el IC del 95 % se basan en un modelo de riesgos proporcionales de Cox, y el valor p se basa en la prueba de log-rank.

Los resultados del análisis de subgrupos para la variable primaria compuesta mostraron una respuesta favorable a Amvuttra en todos los subgrupos preespecificados de la población global y de la población en monoterapia. En el subgrupo de pacientes en tratamiento de base con tafamidis, Amvuttra produjo una reducción numérica del 21,5 % del riesgo de mortalidad por todas las causas y de acontecimientos CV recurrentes con respecto al placebo (hazard ratio: 0,785; IC del 95 %: 0,511; 1,207) (Figura 3).

Figura 3: Análisis de subgrupos para la variable primaria compuesta (población global)



Abreviaturas: ATTR = amiloidosis por transtiretina; IC = intervalo de confianza; ATTRh = amiloidosis hereditaria por transtiretina; HR = hazard ratio; NT-proBNP = prohormona N-terminal del péptido natriurético tipo B; NYHA = New York Heart Association; ATTRtw = amiloidosis por transtiretina nativa.
El HR y el IC del 95 % se basan en los análisis del modelo modificado de Andersen-Gill.

Los efectos del tratamiento con Amvuttra sobre la capacidad funcional, el estado de salud y la calidad de vida comunicados por el paciente y la gravedad de los síntomas de insuficiencia cardiaca se evaluaron mediante el cambio desde el momento basal hasta el mes 30 en la prueba de la marcha de 6 minutos (6-MWT), la puntuación en el cuestionario de miocardiopatía de Kansas City-Resumen General (KCCQ-OS) y la clase según la NYHA, respectivamente. El KCCQ-OS se compone de cuatro dominios que incluyen síntomas totales (frecuencia de síntomas y carga de síntomas), limitación física, calidad de vida y limitación social. La puntuación del Resumen General y las puntuaciones de los dominios van de 0 a 100, representando las puntuaciones más altas un mejor estado de salud.

Se observó un efecto del tratamiento estadísticamente significativo a favor de Amvuttra para la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos, la puntuación en KCCQ-OS y la clase estable o mejorada según la NYHA, tanto en la población global como en la población en monoterapia (Tabla 4), con resultados consistentes en todos los subgrupos estudiados. El efecto del tratamiento en la puntuación en KCCQ-OS fue consistente en todas las puntuaciones de los cuatro dominios.

Tabla 4. Cambio desde el momento basal en la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos, la puntuación en KCCQ-OS y la clase según la NYHA en el mes 30

	Población global		Población en monoterapia	
	Amvuttra (N = 326)	**Placebo (N = 328)**	**Amvuttra (N = 196)**	**Placebo (N = 199)**
6-MWT (metros)				
Media basal (DE)	372 (104)	377 (96)	363 (103)	373 (98)
Cambio desde el momento basal hasta el mes 30, media de MC (EE)[a]	-45 (5)	-72 (5)	-60 (7)	-92 (6)
Diferencia del tratamiento con respecto al placebo, media de MC (IC del 95 %) Valor p[a,b]	26 (13, 40) <0,0001		32 (14, 50) 0,0005	
KCCQ-OS (puntos)				
Media basal (DE)	73 (19)	72 (20)	70 (20)	70 (21)
Cambio desde el momento basal hasta el mes 30, media de MC (EE)[a]	-10 (1)	-15 (1)	-11 (2)	-–19 (2)
Diferencia del tratamiento con respecto al placebo, media de MC (IC del 95 %) Valor p[a,b]	6 (2, 9) 0,0008		9 (4, 13) 0,0003	
Clase según la NYHA				
% de pacientes con clase estable o mejorada según la NYHA en el mes 30	68	61	66	56
Diferencia con respecto al placebo, (%) (IC del 95 %)[c] Valor p[c]	9 (1, 16) 0,0217		13 (3, 22) 0,0121	

Abreviaturas: 6-MWT = prueba de la marcha de 6 minutos; KCCQ-OS = cuestionario de miocardiopatía de Kansas City; MC = mínimos cuadrados; IC = intervalo de confianza; DE = desviación estándar; EE = error estándar; NYHA = New York Heart Association.

[a] En el caso de las evaluaciones omitidas por muerte (incluido el trasplante de corazón y la colocación de un dispositivo de asistencia en el ventrículo izquierdo) e incapacidad para caminar como resultado de la progresión de la enfermedad ATTR (aplicable únicamente a la prueba de la marcha de 6 minutos), los datos se obtuvieron a partir de un nuevo muestreo del 10 % de los peores cambios observados.
[b] Estimado a partir del modelo MMRM (modelo de efectos mixtos de medidas repetidas).
[c] Basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con vutrisirán en todos los grupos de la población pediátrica en la amiloidosis ATTRh (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de Amvuttra se caracterizaron mediante la medición de las concentraciones plasmáticas y urinarias de vutrisirán.

Absorción

Tras la administración por vía subcutánea, vutrisirán se absorbe rápidamente, con un tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($t_{máx}$) de 3,0 horas (intervalo: de 2,0 a 6,5 h). Con la pauta posológica recomendada de 25 mg por vía subcutánea una vez cada 3 meses, la media (% del

coeficiente de variación [% CV]) de las concentraciones máximas en estado estacionario ($C_{máx}$) y del área bajo la curva de concentración en el tiempo desde el momento 0 hasta las 24 horas (AUC_{0-24}) fueron de 0,12 µg/ml (64,3 %) y 0,80 µg·h/ml (35,0 %), respectivamente. No hubo acumulación plasmática de vutrisirán tras la administración trimestral repetida.

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas de vutrisirán es superior al 80 % en el intervalo de concentración observado en los seres humanos con la dosis de 25 mg por vía subcutánea administrada una vez cada 3 meses. La unión a las proteínas plasmáticas de vutrisirán fue dependiente de la dosis y disminuyó a medida que las concentraciones de vutrisirán aumentaron (del 78 % a 0,5 µg/ml al 19 % a 50 µg/ml). La estimación poblacional del volumen de distribución aparente en el compartimento central (Vd/F) de vutrisirán en los seres humanos fue de 10,2 l (% de error estándar relativo [EER] = 5,71 %). Tras la administración por vía subcutánea vutrisirán se distribuye principalmente en el hígado.

Biotransformación

Vutrisirán es metabolizado por endonucleasas y exonucleasas a fragmentos cortos de nucleótidos de diferentes longitudes en el hígado. No hubo ningún metabolito circulante de importancia en seres humanos. Los estudios *in vitro* indican que vutrisirán no es metabolizado por las enzimas CYP450.

Eliminación

Tras una dosis única de 25 mg por vía subcutánea, la mediana del aclaramiento plasmático aparente fue de 21,4 (intervalo: 19,8, 30,0) l/h. La mediana de la semivida ($t_{1/2}$) de eliminación terminal de vutrisirán fue de 5,23 horas (intervalo: 2,24, 6,36 h). Tras una dosis única de 5 a 300 mg por vía subcutánea, la fracción media de principio activo inalterado eliminada en la orina osciló entre el 15,4 y el 25,4 % y la media del aclaramiento renal osciló entre 4,45 y 5,74 l/h para vutrisirán.

Linealidad/No linealidad

Con la administración de dosis únicas en el intervalo de 5 a 300 mg por vía subcutánea, la $C_{máx}$ de vutrisirán resultó proporcional a la dosis, mientras que el área bajo la curva de concentración en el tiempo desde el momento de la administración extrapolado al infinito (AUC_{inf}) y el área bajo la curva de concentración en el tiempo desde la administración hasta la última concentración medible ($AUC_{últ}$) fueron levemente suprapropórcionales a la dosis.

Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)

Los análisis farmacocinéticos/farmacodinámicos poblacionales en sujetos sanos y en pacientes con amiloidosis ATTRh (n = 202) mostraron una relación dependiente de la dosis entre las concentraciones hepáticas de vutrisirán previstas y las reducciones en la TTR sérica. La mediana de las concentraciones máxima y mínima en estado estacionario y la media de las reducciones de la TTR previstas por el modelo fueron del 88 %, 86 % y 87 %, respectivamente, lo que confirma una variabilidad mínima entre las concentraciones máxima y mínima en los 3 intervalos de dosis. El análisis de covariables indicó una reducción similar de la TTR en los pacientes con deterioro renal leve o moderado o con deterioro hepático leve, así como según el sexo, la raza, el uso previo de estabilizadores de la TTR, el genotipo (V30M frente a no V30M), la edad y el peso.

Poblaciones especiales

Sexo y raza
Los ensayos clínicos no identificaron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos del equilibrio dinámico o la reducción de la TTR en función del sexo o la raza.

Pacientes de edad avanzada

En el estudio HELIOS-A, 46 (38 %) pacientes tratados con vutrisirán tenían ≥65 años y 7 (5,7 %) de estos pacientes tenían ≥75 años. En el estudio HELIOS-B, 299 (91,7 %) pacientes tratados con vutrisirán tenían ≥65 años, con una mediana de edad de 77,0 años, y 203 (62,3 %) de estos pacientes tenían ≥75 años. No se observaron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos del equilibrio dinámico o la reducción de la TTR.

Insuficiencia hepática
Los estudios clínicos indicaron que la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤1 × LSN y AST >1 × LSN o bilirrubina total de >1,0 a 1,5 × LSN y cualquier valor de AST) o moderada (bilirrubina total >1,5 a 3 × LSN y cualquier valor de AST) no tuvo ningún impacto en la exposición a vutrisirán o la reducción de la TTR, en comparación con los pacientes con función hepática normal. Vutrisirán no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal
Los estudios clínicos indicaron que la insuficiencia renal leve o moderada (VFGe de ≥30 a <90 ml/min/1,73 m^2) no tuvo ningún impacto en la exposición a vutrisirán o la reducción de la TTR en comparación con los pacientes con función renal normal. Vutrisirán no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología general

La administración repetida una vez al mes de una dosis ≥30 mg/kg de vutrisirán por vía subcutánea a monos dio lugar a reducciones sostenidas previstas de la TTR circulante (hasta un 99 %) y de la vitamina A (hasta un 89 %) sin hallazgos toxicológicos aparentes.

Tras la administración repetida una vez al mes hasta 6 meses en ratas y 9 meses en monos, los cambios histológicos no adversos, leves y uniformes observados en el hígado (hepatocitos, células de Kupffer), los riñones (túbulos renales), los ganglios linfáticos y los lugares de inyección (macrófagos) reflejaron la distribución y acumulación principales de vutrisirán. Sin embargo, no se identificaron toxicidades con AUC plasmáticas que eran hasta 1000 y 3000 veces superiores a las que se observarían con la administración trimestral normalizada y respecto a la exposición prevista con la dosis máxima recomendada en seres humanos (DMRH).

Genotoxicidad/Carcinogenicidad

Vutrisirán no presentó potencial genotóxico *in vitro* ni *in vivo.* Vutrisirán no fue carcinogénico en ratas ni en ratones macho. En ratones hembra tratados una vez al mes con 3, 9 o 18 mg/kg de vutrisirán, se observó una tendencia dependiente de la dosis estadísticamente significativa de combinación de adenomas y carcinomas hepatocelulares con relevancia desconocida para los seres humanos. El potencial carcinogénico de vutrisirán se considera bajo si se tienen en cuenta todos los datos de toxicidad.

Toxicidad para la reproducción

Vutrisirán no presenta actividad farmacológica en ratas ni conejos, lo que limita la predictibilidad de estas exploraciones complementarias. No obstante, en un estudio combinado en ratas, la administración de una dosis única de un ortólogo de vutrisirán específico para ratas no afectó a la fertilidad ni a las fases tempranas del desarrollo embrionario.

Las administraciones semanales por vía subcutánea de vutrisirán no afectaron a la fertilidad ni a las fases tempranas del desarrollo embrionario con dosis 300 veces superiores a la DMRH normalizada. En un estudio embriofetal en el que se administraron dosis diarias de vutrisirán por vía subcutánea a ratas preñadas, se observaron efectos adversos sobre el peso corporal materno, el consumo de alimentos, un mayor número de alumbramientos prematuros y un aumento de la pérdida postimplantacional con un NOAEL materno de 10 mg/kg/día, que era más de 300 veces superior a la

DMRH normalizada de 0,005 mg/kg/día. Teniendo en cuenta una reducción adversa de los pesos corporales fetales y aumentos de las variaciones esqueléticas con ≥10 mg/kg/día, el NOAEL fetal de vutrisirán fue de 3 mg/kg/día, que es 97 veces superior a la DMRH normalizada.

En un estudio de desarrollo embriofetal en conejas preñadas, no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal con ≤ 30 mg/kg/día de vutrisirán, que es más de 1 900 veces superior a la DMRH normalizada.

En un estudio de desarrollo pre/posnatal, la administración de vutrisirán por vía subcutánea cada 6 días no tuvo ningún efecto sobre el crecimiento y desarrollo de las crías con un NOAEL de 20 mg/kg, que era más de 90 veces superior a la DMRH normalizada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato
Fosfato disódico dihidrato
Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
Ácido fosfórico (para ajustar el pH)

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada (vidrio de tipo I) con aguja de acero inoxidable de calibre 29 G con un protector de aguja.

Amvuttra está disponible en envases que contienen una jeringa precargada para un solo uso.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1681/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15/septiembre/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amvuttra 25 mg solución inyectable en jeringa precargada
vutrisirán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene vutrisirán sódico equivalente a 25 mg de vutrisirán en 0,5 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, fosfato disódico dihidrato, cloruro de sodio, hidróxido de sodio, ácido fosfórico, agua para preparaciones inyectables.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
25 mg/0,5 ml
1 jeringa precargada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1681/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Amvuttra

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

TAPA A PRESIÓN DE LA BANDEJA DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amvuttra 25 mg solución inyectable en jeringa precargada
vutrisirán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alnylam Netherlands B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

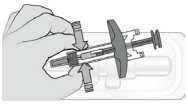
CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Vía subcutánea.
25 mg/0,5 ml
Para un solo uso.



INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Amvuttra 25 mg inyección
vutrisirán
vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

25 mg/0,5 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Amvuttra 25 mg solución inyectable en jeringa precargada
vutrisirán

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Amvuttra y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de usar Amvuttra
3. Cómo usar Amvuttra
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Amvuttra
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Amvuttra y para qué se utiliza

El principio activo de Amvuttra es vutrisirán.

Para qué se utiliza Amvuttra

Amvuttra se utiliza para el tratamiento de una enfermedad llamada “amiloidosis ATTR”. Esta enfermedad puede ser hereditaria y también puede deberse al envejecimiento. La amiloidosis ATTR está causada por problemas de una proteína del organismo llamada “transtiretina” (TTR). Esta proteína se forma en su mayor parte en el hígado y transporta la vitamina A y otras sustancias por el organismo.

En las personas con esta enfermedad, unas pequeñas fibras de la proteína TTR se agrupan para formar depósitos llamados “amiloide”. El amiloide se puede acumular en torno a los nervios, el corazón y otros lugares del cuerpo o en el interior de estos e impedir que funcionen con normalidad. Esto provoca los síntomas de la enfermedad.

Cómo actúa Amvuttra

Amvuttra actúa reduciendo la cantidad de proteína TTR que produce el hígado, lo que significa que hay menos proteína TTR en la sangre que pueda formar amiloide. Esto puede ayudar a reducir los efectos de esta enfermedad.

Amvuttra solo se utiliza en adultos.

2. Qué necesita saber antes de usar Amvuttra

No use Amvuttra

- si ha sufrido alguna vez una reacción alérgica grave a vutrisirán o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si no está seguro, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar este medicamento.

Advertencias y precauciones

Niveles reducidos de vitamina A en la sangre y suplementos de vitamina

Amvuttra reduce la cantidad de vitamina A de la sangre.
Su médico le pedirá que tome un suplemento de vitamina A diario. Tome la dosis de vitamina A recomendada por su médico.
Los signos de niveles bajos de vitamina A pueden incluir: problemas de la visión, especialmente por la noche, ojos secos o visión borrosa.

- Si nota algún cambio en su visión o cualquier otro problema ocular mientras usa Amvuttra, consulte a su médico. Su médico puede derivarle a un oculista para una revisión.

Unos niveles demasiado altos o demasiado bajos de vitamina A pueden perjudicar el desarrollo del feto. Por lo tanto, se debe excluir el embarazo en las mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con Amvuttra y tienen que utilizar métodos anticonceptivos efectivos (ver sección "Embarazo, lactancia y anticoncepción" a continuación).

- Los niveles de vitamina A pueden permanecer bajos durante más de 12 meses después de la última dosis de Amvuttra.
- Informe a su médico si tiene previsto quedarse embarazada. Su médico le indicará que deje de usar Amvuttra y el suplemento de vitamina A. Su médico también se asegurará de que sus niveles de vitamina A hayan vuelto a la normalidad antes de intentar quedarse embarazada.
- Informe a su médico en caso de un embarazo no planificado. Su médico le indicará que deje de usar Amvuttra. Durante los primeros 3 meses del embarazo, su médico puede indicarle que deje de tomar el suplemento de vitamina A. Durante los últimos 6 meses de embarazo, su médico puede indicarle que reanude el suplemento de vitamina A si los niveles de vitamina A en su sangre aún no han vuelto a la normalidad, debido a un mayor riesgo de deficiencia de esta vitamina durante los últimos 3 meses de embarazo.

Niños y adolescentes

Amvuttra no está recomendado en niños y adolescentes de menos de 18 años de edad.

Otros medicamentos y Amvuttra

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y anticoncepción

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

<u>Embarazo</u>

No use Amvuttra si está embarazada.

Mujeres en edad fértil

Amvuttra reducirá el nivel de vitamina A en su sangre, la cual es importante para el desarrollo normal del feto (ver "Advertencias y precauciones" más arriba).

- Si es usted una mujer que puede quedarse embarazada, debe usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Amvuttra.
- Consulte a su médico o enfermero sobre los métodos anticonceptivos adecuados.
- Se debe excluir el embarazo antes de comenzar el tratamiento con Amvuttra.
- Informe a su médico si tiene intención de quedarse embarazada o en caso de un embarazo no planificado. Su médico le indicará que deje de tomar Amvuttra.

Lactancia

Se desconoce si vutrisirán puede pasar a la leche materna. Su médico sopesará los posibles beneficios del tratamiento para usted frente a los riesgos de la lactancia para el bebé.

Conducción y uso de máquinas

Se cree que la influencia de Amvuttra sobre la capacidad para conducir o usar máquinas es nula o insignificante. Su médico le dirá si su afección le permite conducir vehículos y utilizar máquinas con seguridad.

Amvuttra contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo usar Amvuttra

Amvuttra puede ser autoadministrado o administrado por un cuidador o por un profesional sanitario.

Su médico o profesional sanitario le mostrará a usted y/o a su cuidador cómo preparar e inyectar una dosis de Amvuttra antes de que lo haga usted mismo.

Para saber cómo debe usar Amvuttra, lea las "Instrucciones de uso" al final de este prospecto.

Cuánto Amvuttra debe usar

La dosis recomendada es de 25 mg una vez cada 3 meses.

Dónde se administra la inyección

Amvuttra se administra mediante inyección bajo la piel ("inyección subcutánea") en la zona del estómago (abdomen), en la parte superior del brazo (si otra persona le administra la inyección) o en el muslo.

Cuánto tiempo debe usar Amvuttra

Su médico le dirá cuánto tiempo necesita usar Amvuttra. No interrumpa el tratamiento con Amvuttra a menos que su médico se lo indique.

Si usa más Amvuttra del que debe

En el caso improbable de que use demasiado (una sobredosis), póngase en contacto con su médico o farmacéutico, incluso si no presenta síntomas. Su médico comprobará si tiene efectos adversos.

Si olvidó usar Amvuttra

Si se olvida una dosis, administre Amvuttra lo antes posible. A partir de entonces, reanude la administración cada 3 meses, contando desde la dosis administrada más recientemente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- Enrojecimiento, dolor, picor, cardenales o calor en el lugar de inyección
- Análisis de sangre que muestran aumentos en las enzimas hepáticas llamadas fosfatasa alcalina y alanina transaminasa

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Amvuttra

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta, en la tapa de la bandeja y en la caja después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
No congelar.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Amvuttra

- El principio activo es vutrisirán.
  Cada jeringa precargada contiene vutrisirán sódico equivalente a 25 mg de vutrisirán en 0,5 ml de solución.
- Los demás componentes son: dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, fosfato disódico dihidrato, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables. Se puede usar hidróxido de sodio y ácido fosfórico para ajustar el pH (consulte “Amvuttra contiene sodio” en la sección 2).

Aspecto del producto y contenido del envase

Este medicamento es una solución inyectable (inyección) transparente, de incolora a amarilla. Cada envase contiene una jeringa precargada para un solo uso.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Alnylam Netherlands B.V.
Tél/Tel: 0800 81 443 (+32 234 208 71)
medinfo@alnylam.com

България
Genesis Pharma Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 969 3227
medinfo@genesispharmagroup.com

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

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

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

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

Luxembourg/Luxemburg
Alnylam Netherlands B.V.
Tél/Tel: 80085235 (+352 203 014 48)
medinfo@alnylam.com

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

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

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

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

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

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

INSTRUCCIONES DE USO
Amvuttra 25 mg solución inyectable en jeringa precargada
vutrisirán
Jeringa precargada unidosis con protector de aguja

Lea estas instrucciones antes de utilizar esta jeringa precargada.

Información sobre la jeringa precargada

La jeringa precargada (denominada "jeringa") es desechable y de un solo uso.

Vía y forma de administración

Cada caja contiene una jeringa de un solo uso de Amvuttra. Cada jeringa de Amvuttra contiene 25 mg de vutrisirán para inyectar bajo la piel (inyección subcutánea), una vez cada 3 meses.

Su médico o profesional sanitario le mostrará a usted y/o a su cuidador cómo preparar e inyectar una dosis de Amvuttra antes de que lo haga usted mismo. Póngase en contacto con su profesional sanitario o su médico para obtener más información y ayuda en caso necesario.

Conserve estas instrucciones hasta que haya utilizado la jeringa.

Conservación de Amvuttra

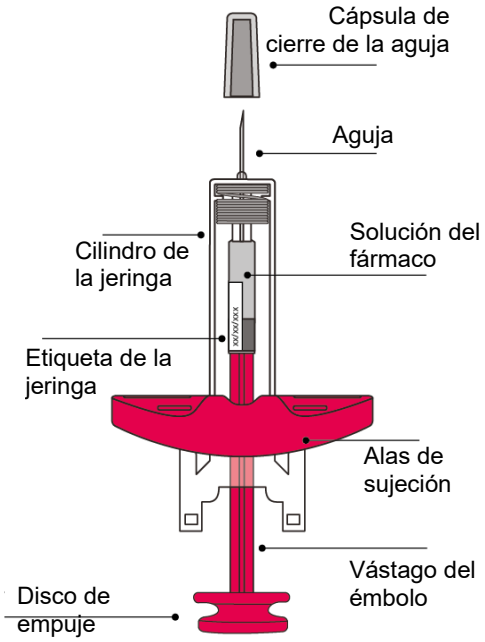
No conservar a temperatura superior a 30 °C.
No congelar.
Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Advertencias importantes

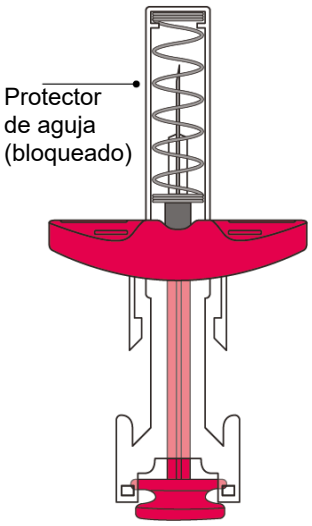
No utilice el medicamento si la caja está dañada o presenta signos de manipulación.
No utilice la jeringa si se ha caído sobre una superficie dura.
No toque el vástago del émbolo hasta que esté listo para inyectar.
No retire la cápsula de cierre de la aguja hasta justo antes de la inyección.
No vuelva a colocar la cápsula de cierre en la jeringa en ningún momento.

Aspecto de la jeringa antes y después de usarla:

Antes de usarla



Después de usarla



Paso 1: Reúna los materiales

Reúna y coloque los siguientes materiales (no suministrados) sobre una superficie plana y limpia:

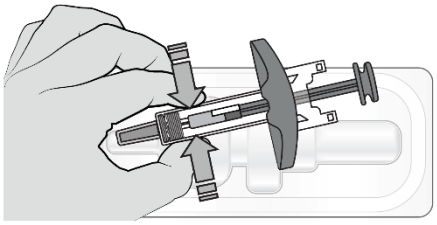
- Toallita impregnada de alcohol
- Gasas o algodón
- Apósito
- Recipiente de objetos punzocortantes

Paso 2: Prepare la jeringa

Si se conserva en nevera, deje la jeringa a temperatura ambiente durante 30 minutos para que se atempere antes de usarla.

> **No** caliente la jeringa de ninguna otra forma, p. ej., microondas, agua caliente o cerca de otras fuentes de calor.

Saque la jeringa del envase sujetándola por el cilindro.



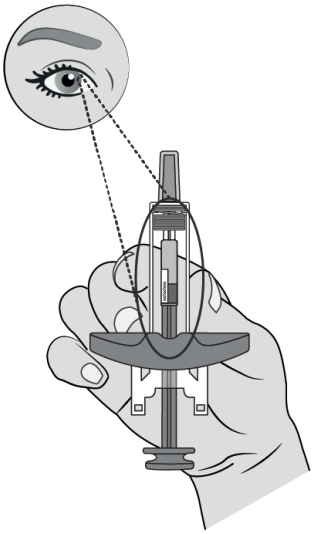
> **No** toque el vástago del émbolo hasta que esté listo para administrar la inyección.

No utilice la jeringa si se ha caído sobre una superficie dura.
No retire la cápsula de cierre de la aguja hasta justo antes de la inyección.

Paso 3: Inspeccione la jeringa

Compruebe:

- ✓ Que la jeringa no está dañada, como agrietada o con fugas.
- ✓ Que la cápsula de cierre de la aguja está intacta y acoplada a la jeringa.
- ✓ Que la solución del fármaco en la jeringa es transparente y de incolora a amarilla.
- ✓ Que "Amvuttra 25 mg" aparece en la etiqueta de la jeringa.
- ✓ La fecha de caducidad en la etiqueta de la jeringa.



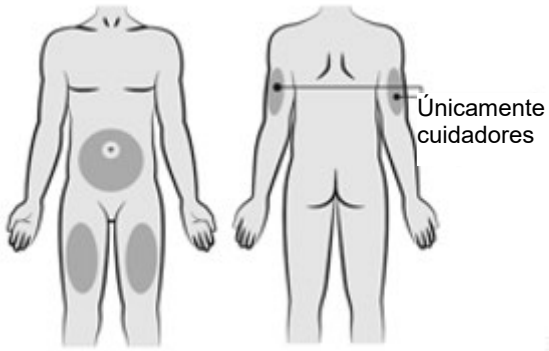
Es normal ver burbujas de aire en el interior de la jeringa.

No utilice la jeringa si se detecta algún problema al comprobar la jeringa y la solución del fármaco.
No la utilice si ha superado la fecha de caducidad.
No la utilice si la solución del fármaco contiene partículas o si está turbia o presenta algún cambio de color.
Póngase en contacto con su profesional sanitario si detecta algún problema.

Paso 4: Elija el lugar de inyección

Elija un lugar de inyección de entre las zonas siguientes:

- Abdomen, excepto en los 5 cm alrededor del ombligo.
- Parte delantera de los muslos.
- Si es otra persona la que administra la inyección, también se puede inyectar en la parte posterior de la parte superior de los brazos.



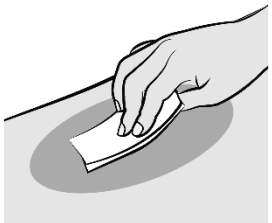
No inyecte en zonas de la piel que estén sensibles, enrojecidas, hinchadas, con hematomas o duras o a menos de 5 cm del ombligo.

Paso 5: Prepárese para la inyección

Lávese las manos con agua y jabón y séqueselas bien con una toalla limpia.

Limpie el lugar elegido para la inyección con una toallita con alcohol.

Deje que la piel se seque al aire antes de la inyección. Evite tocar o soplar en el lugar de inyección después de limpiarlo.

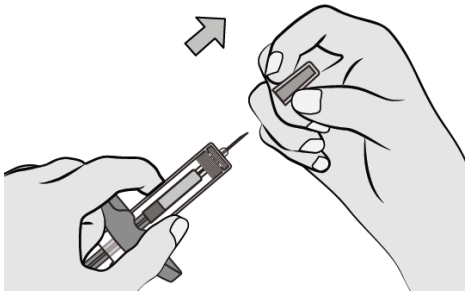


Paso 6: Retire la cápsula de cierre de la aguja

Sujete el cilindro de la jeringa con una mano.

Retire la cápsula de cierre de la aguja tirando directamente de ella con la otra mano y deséchela inmediatamente.

Es normal ver una gota de líquido en la punta de la aguja.

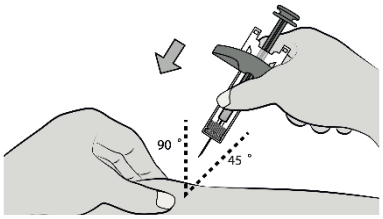


No toque la aguja ni deje que toque ninguna superficie.
No vuelva a colocar la cápsula de cierre en la jeringa.
No tire del vástago del émbolo.
No utilice la jeringa si se ha caído sobre una superficie dura.

Paso 7: Introduzca la aguja

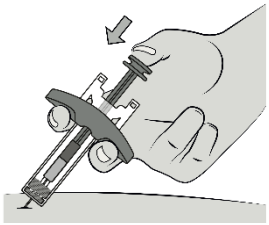
Con la mano libre, pellizque suavemente la piel limpia alrededor del lugar de inyección para crear una pequeña protuberancia para la inyección.

Introduzca completamente la aguja en la piel pellizcada a un ángulo de 45-90°.

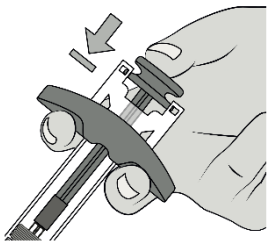


Paso 8: Inyecte el medicamento

Utilizando el disco de empuje, presione el vástago del émbolo mientras sujeta la jeringa por las alas de sujeción.



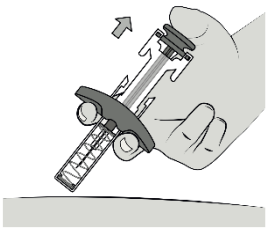
Presione el vástago del émbolo hasta el fondo para inyectar toda la solución del fármaco.



Debe presionar el vástago del émbolo **hasta el fondo** para administrar la dosis.

Paso 9: Suelte el vástago del émbolo

Suelte el vástago del émbolo para cubrir la aguja.



Retire la jeringa de la piel.

No bloquee el movimiento del vástago del émbolo.
No tire hacia abajo del protector de la aguja. El protector de la aguja cubre automáticamente la aguja.

Paso 10: Compruebe el lugar de inyección

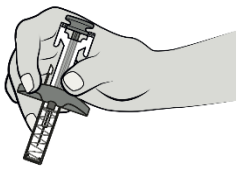
Puede haber una pequeña cantidad de sangre o líquido en el lugar de inyección.

Si es así, presione sobre el lugar de inyección con una gasa o un algodón hasta que deje de sangrar.

Evite frotar el lugar de inyección.

Paso 11: Deseche la jeringa

Deseche inmediatamente la jeringa usada en un recipiente de objetos punzocortantes.



Utilice únicamente un recipiente de objetos cortopunzantes para desechar las jeringas.