

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Amvuttra 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém vutrisiran sódico equivalente a 25 mg de vutrisiran numa solução de 0,5 ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução límpida, incolor a amarela (pH de aproximadamente 7; osmolalidade de 210 a 390 mOsm/kg).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Amvuttra é indicado para o tratamento de amiloidose hereditária por transtirretina em doentes adultos com polineuropatia (ATTRh-PN) de estágio 1 ou estágio 2.

Amvuttra é indicado para o tratamento de amiloidose por transtirretina do tipo selvagem ou hereditária em doentes adultos com cardiomiopatia (ATTR-CM).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada sob a supervisão de um clínico com experiência no seguimento de doentes com amiloidose. O tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível no curso da doença para evitar a acumulação de incapacidade.

Posologia

A dose recomendada de Amvuttra é de 25 mg administrados por via subcutânea, uma vez a cada 3 meses.

Aconselha-se a suplementação com vitamina A com aproximadamente, mas sem exceder, 2500 UI a 3000 UI de vitamina A por dia para doentes tratados com Amvuttra (ver secção 4.4).

A decisão de continuar o tratamento nos doentes cuja doença progrida para polineuropatia de estágio 3 deve ser tomada ao critério do médico, com base na avaliação global dos benefícios e riscos.

Existem dados limitados sobre vutrisiran em doentes de Classe IV da *New York Heart Association* (NYHA) e em doentes de Classe III da NYHA e estágio III do Centro Nacional de Amiloidose (*National Amyloidosis Centre* - NAC). Contudo, se os doentes a receberem vutrisiran progredirem para estes estádios, estes dados sugerem que os doentes podem continuar a fazer o tratamento.

Omissão de dose

Caso seja omitida uma dose, Amvuttra deve ser administrado o mais brevemente possível. A dosagem deve ser retomada a cada 3 meses, a partir da dose administrada mais recentemente.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste da dose em doentes com idade ≥ 65 anos (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total $\leq 1 \times$ limite superior do normal [LSN] e aspartato aminotransferase [AST] $> 1 \times$ LSN, ou bilirrubina total $> 1,0$ a $1,5 \times$ LSN e qualquer AST) ou moderado (bilirrubina total $> 1,5$ a $3 \times$ LSN e qualquer AST). O vutrisiran não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave e apenas deve ser utilizado nestes doentes se o benefício clínico esperado supere o risco potencial (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] ≥ 30 a < 90 ml/min/1,73 m²). O vutrisiran não foi estudado em doentes com compromisso renal grave ou doença renal terminal e apenas deve ser utilizado nestes doentes se o benefício clínico esperado supere o risco potencial (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Amvuttra em crianças ou adolescentes com idade < 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Amvuttra destina-se apenas a ser administrado por via subcutânea.

Amvuttra poderá ser administrado por um profissional de saúde, pelo doente ou um prestador de cuidados.

Os doentes ou prestadores de cuidados poderão injetar Amvuttra depois de prestada orientação por parte de um profissional de saúde quanto à técnica correta de injeção subcutânea.

Este medicamento está pronto a ser utilizado e destina-se apenas a uma única utilização.

Inspecionar visualmente a solução quanto à presença de partículas e descoloração. Não utilizar se a solução estiver descolorada ou se estiverem presentes partículas.

Antes da administração, se conservada em refrigeração, aguardar cerca de 30 minutos até que a seringa pré-cheia atinja a temperatura ambiente.

- A injeção subcutânea deve ser administrada num dos seguintes locais: abdómen, coxas ou parte superior dos braços. Caso seja injetada no braço, a injeção deve ser administrada por um profissional de saúde ou por um prestador de cuidados. Amvuttra não deve ser injetado em tecido cicatrizado ou áreas com rubor, inflamação ou tumefação.
- Se injetar no abdómen, a área em redor do umbigo deve ser evitada.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade grave (por ex., reação anafilática) à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Deficiência de vitamina A

Ao reduzir a proteína plasmática transtirretina (TTR), o tratamento com Amvuttra leva a uma diminuição dos níveis séricos de vitamina A (retinol) (ver secção 5.1). Os níveis séricos de vitamina A inferiores ao limite inferior do normal devem ser corrigidos e quaisquer sinais ou sintomas oculares devidos a deficiência de vitamina A devem ser avaliados antes de se iniciar o tratamento com Amvuttra.

Os doentes a receber Amvuttra devem fazer suplementação oral com aproximadamente, mas sem exceder, 2500 UI a 3000 UI de vitamina A por dia para reduzir o risco potencial de sintomas oculares causados por deficiência de vitamina A. Recomenda-se reencaminhamento para avaliação oftalmológica se os doentes desenvolverem sintomas oculares sugestivos de deficiência de vitamina A, incluindo redução da visão noturna ou cegueira noturna, secura ocular persistente, inflamação ocular, inflamação ou ulceração da córnea, espessamento da córnea ou perfuração da córnea.

Durante os primeiros 60 dias da gravidez, tanto níveis demasiado altos como demasiado baixos de vitamina A poderão estar associados a um risco acrescido de malformação fetal. Por conseguinte, a gravidez deve ser excluída antes de iniciar Amvuttra e as mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos de contraceção eficazes (ver secção 4.6). Se uma mulher pretender engravidar, Amvuttra e a suplementação com vitamina A devem ser interrompidos e os níveis séricos de vitamina A devem ser monitorizados e normalizados antes de a mulher tentar engravidar. Os níveis séricos de vitamina A podem permanecer reduzidos durante mais de 12 meses após a última dose de Amvuttra.

No caso de uma gravidez não planeada, Amvuttra deve ser interrompido (ver secção 4.6). Não é possível dar qualquer recomendação para continuar ou interromper a suplementação com vitamina A durante o primeiro trimestre de uma gravidez não planeada. Se a suplementação com vitamina A continuar, a dose diária não deve exceder 3000 UI por dia, devido à ausência de dados que sustentem doses mais elevadas. Daí em diante, a suplementação com 2500 UI a 3000 UI de vitamina A por dia deverá ser retomada no segundo e terceiro trimestres se os níveis séricos de vitamina A ainda não tiverem regressado aos valores normais, devido ao risco acrescido de deficiência em vitamina A no terceiro trimestre.

Desconhece-se se a suplementação com vitamina A durante a gravidez será suficiente para prevenir a deficiência de vitamina A caso a mulher grávida continue a receber Amvuttra. No entanto, é pouco provável que o aumento da suplementação de vitamina A acima de 3000 UI por dia durante a gravidez corrija os níveis de retinol plasmático devido ao mecanismo de ação de Amvuttra e pode ser prejudicial para a mãe e para o feto.

Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos clínicos de interação. Não se espera que o vutrisiran cause interações ou seja afetado por inibidores ou indutores de enzimas do citocromo P450, ou que module a atividade dos transportadores. Por conseguinte, não se espera que o vutrisiran tenha interações clinicamente significativas com outros medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

O tratamento com Amvuttra reduz os níveis séricos de vitamina A. Tanto níveis demasiado altos como demasiado baixos de vitamina A poderão estar associados a um risco acrescido de malformação fetal. Por conseguinte, a gravidez deve ser excluída antes de se iniciar o tratamento e as mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos eficazes. Se uma mulher pretender engravidar, Amvuttra e a suplementação com vitamina A devem ser interrompidos e os níveis séricos de vitamina A devem ser monitorizados e normalizados antes de a mulher tentar engravidar (ver secção 4.4). Os níveis séricos de vitamina A podem permanecer reduzidos durante mais de 12 meses após a última dose do tratamento.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de Amvuttra em mulheres grávidas. Os estudos realizados em animais são insuficientes no que diz respeito à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Devido ao potencial risco teratogénico resultante de níveis de vitamina A desequilibrados, Amvuttra não deve ser utilizado durante a gravidez. Como medida de precaução, os níveis de vitamina A (ver secção 4.4) e os níveis de hormona estimulante da tiroide devem ser determinados no início da gravidez. Deve ser realizada uma monitorização rigorosa do feto, especialmente durante o primeiro trimestre.

Amamentação

Desconhece-se se o vutrisiran é excretado no leite humano. Não há informações suficientes sobre a excreção de vutrisiran no leite de animais (ver secção 5.3).

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Amvuttra, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de Amvuttra na fertilidade humana. Não foi detetado qualquer impacto na fertilidade masculina ou feminina em estudos realizados em animais (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas

Os efeitos de Amvuttra sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Lista tabelada de reações adversas

O perfil de segurança de Amvuttra foi caracterizado com base em dados de estudos clínicos de fase 3, aleatorizados e controlados. As reações adversas notificadas no conjunto de dados agrupados dos estudos HELIOS-A e HELIOS-B estão apresentadas na Tabela 1. As reações adversas são apresentadas por termos preferidos MedDRA segundo as Classes de Sistemas de Órgãos (SCO) MedDRA. A frequência das reações adversas é expressa de acordo com a seguinte categoria: Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tabela 1: Reações adversas notificadas para Amvuttra

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reação no local da injeção ^a	Frequentes

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência
Exames complementares de diagnóstico	Alanina aminotransferase aumentada	Frequentes
	Fosfatase alcalina no sangue aumentada	Frequentes
^a Os sintomas notificados incluíram contusão, eritema, dor, prurido, e calor. As reações no local da injeção foram ligeiras, transitórias e não levaram à descontinuação do tratamento		

Descrição de reações adversas selecionadas

Provas da função hepática

No estudo HELIOS-B, 97 (30%) dos doentes tratados com Amvuttra e 78 (24%) doentes tratados com placebo tiveram uma alanina aminotransferase (ALT) ligeiramente aumentada superior ao LSN e menor ou igual a $3 \times$ LSN. Todos os doentes tratados com Amvuttra com elevações ligeiras da ALT eram assintomáticos e a maioria teve uma normalização dos níveis da ALT com a continuação da administração da dose.

Imunogenicidade

Nos estudos HELIOS-A e HELIOS-B, 4 (3,3%) e 1 (0,3%) doentes tratados, respetivamente, com Amvuttra desenvolveram anticorpos antifármaco (AcFx). Em ambos os estudos, os títulos de AcFx eram baixos e transitórios, sem evidência de efeito na eficácia clínica, segurança ou perfis farmacocinéticos ou farmacodinâmicos do vutrisiran.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

No caso de uma sobredosagem, recomenda-se que o doente seja monitorizado conforme indicação médica quanto a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e que seja administrado o tratamento sintomático apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos com ação no sistema nervoso; código ATC: N07XX18

Mecanismo de ação

Amvuttra contém vutrisiran, um ácido ribonucleico pequeno de interferência (siRNA, *small interfering ribonucleic acid*) de cadeia dupla quimicamente estabilizado, que tem como alvo específico o RNA mensageiro (mRNA) de variantes da transtirretina (*TTR*) e/ou do tipo selvagem, e que está covalentemente ligado a um ligando que contém três resíduos de *N*-acetilgalactosamina (GalNAc) para permitir a entrega do siRNA aos hepatócitos.

Através de um processo natural chamado de interferência no RNA (RNAi), o vutrisiran causa a degradação catalítica do mRNA da *TTR* no fígado, resultando na redução dos níveis séricos da proteína *TTR* amiloidogénica variante e do tipo selvagem, reduzindo, assim, a deposição de amiloide *TTR* nos tecidos.

Efeitos farmacodinâmicos

No estudo HELIOS-A, a TTR sérica média foi rapidamente reduzida no Dia 22, com uma redução média próxima do estado estável da TTR de 73% até à Semana 6. Com a repetição da dose de 25 mg uma vez a cada 3 meses, as reduções médias da TTR sérica após 9 e 18 meses de tratamento foram de 83% e 88%, respetivamente. Foram observadas reduções semelhantes da TTR independentemente do genótipo (V30M ou não V30M), uso prévio de estabilizador da TTR, peso, sexo, idade ou raça.

No estudo HELIOS-B, o perfil de redução da TTR sérica média foi consistente com o que foi observado no HELIOS-A e semelhante em todos os subgrupos estudados (idade, sexo, raça, peso corporal, estado de anticorpos antifármaco [AcFx], tipo de doença de ATTR [tipo selvagem ou hereditária], classe da NYHA e utilização de tafamidis na situação basal).

A TTR sérica é uma proteína transportadora de ligação ao retinol 4, que é o principal transportador de vitamina A no sangue. No HELIOS-A, Amvuttra diminuiu os níveis séricos de vitamina A com reduções médias da concentração máxima e mínima no estado estável de 70% e 63%, respetivamente (ver secções 4.4 e 4.5). No HELIOS-B, as reduções da vitamina A sérica foram consistentes com as que foram observadas no HELIOS-A.

No HELIOS-B, a NT-proBNP e a troponina I, biomarcadores cardíacos associados à insuficiência cardíaca, demonstraram uma estabilidade relativa nos doentes tratados com Amvuttra, no que diz respeito à alteração mediana desde a situação basal até ao mês 30, na população global (NT-proBNP: aumento de 9%; troponina I: diminuição de 10%), enquanto que os níveis nos doentes tratados com placebo demonstraram um agravamento (NT-proBNP: aumento de 52%; troponina I: aumento de 22%). Foram observadas tendências consistentes na população em monoterapia.

No HELIOS-B, os ecocardiogramas avaliados a nível central mostraram uma redução em relação ao placebo a favor de Amvuttra na espessura da parede do VE (diferença na média dos MQ: -0,4 mm [IC 95%: -0,8; -0,0]) e na deformação longitudinal (diferença na média dos MQ: -1,23% [IC 95%: -1,73; -0,73]) na população global. Os resultados na população em monoterapia foram consistentes.

Eficácia e segurança clínicas

Amiloidose ATTRh com polineuropatia

A eficácia de Amvuttra foi estudada num estudo clínico global, aleatorizado e aberto (HELIOS-A) em doentes adultos com ATTRh-PN. Os doentes foram aleatorizados 3:1 para receber 25 mg de Amvuttra (N=122) por via subcutânea uma vez a cada 3 meses ou para receber 0,3 mg/kg de patisiran (N=42) por via intravenosa uma vez a cada 3 semanas. O período de tratamento do estudo foi realizado durante 18 meses com duas análises no Mês 9 e no Mês 18. Noventa e sete por cento (97%) dos doentes tratados com Amvuttra completaram, pelo menos, 18 meses dos tratamentos atribuídos (vutrisiran ou patisiran). As avaliações de eficácia basearam-se numa comparação do braço do vutrisiran do estudo com um grupo de placebo externo (braço do placebo do estudo de fase 3 APOLLO) constituído por uma população semelhante de doentes com ATTRh-PN. A avaliação da não inferioridade da redução na TTR sérica baseou-se na comparação do braço do vutrisiran com o braço do patisiran do estudo.

Dos doentes que receberam Amvuttra, a idade mediana dos doentes na situação basal foi de 60 anos (intervalo de 34 a 80 anos), 38% tinham ≥ 65 anos, e 65% dos doentes eram do sexo masculino. Foram representadas 22 variantes diferentes de TTR: V30M (44%), T60A (13%), E89Q (8%), A97S (6%), S50R (4%), V122I (3%), L58H (3%) e outras (18%). Vinte por cento (20%) dos doentes tinham o genótipo V30M e início precoce dos sintomas (idade < 50 anos). Na situação basal, 69% dos doentes tinham doença em estágio 1 (locomoção sem incapacidade; neuropatias ligeiras sensoriais, motoras e autónomas nos membros inferiores) 31% tinham doença em estágio 2 (necessidade de apoio à locomoção, incapacidade moderada nos membros inferiores, superiores e no tronco). Não existiam doentes com doença em estágio 3. Sessenta e um por cento (61%) dos doentes tinha recebido tratamento anterior com estabilizadores de tetrâmeros da TTR. De acordo com a classificação de insuficiência cardíaca da New York Heart Association (NYHA), 9% dos doentes tinham classe I e

35% tinham classe II. Trinta e três por cento (33%) dos doentes cumpriam os critérios pré-definidos de envolvimento cardíaco (espessura da parede do VE na situação basal ≥ 13 mm sem história de hipertensão ou doença da válvula aórtica).

O parâmetro primário de eficácia foi a mudança desde a situação basal até ao Mês 18 na Classificação de Incapacidade Neuropática modificada +7 (mNIS+7, *modified Neuropathy Impairment Score +7*). Este parâmetro é uma medição composta de neuropatias motoras, sensoriais e autónomas, incluindo avaliações de força motora e reflexos, testes sensoriais quantitativos, estudos de condução nervosa e pressão sanguínea postural, com a classificação variando entre 0 e 304 pontos, onde um aumento da mesma indica agravamento da incapacidade.

A mudança desde a situação basal até ao Mês 18 na classificação total da Qualidade de Vida – Neuropatia Diabética de Norfolk (QoL-DN, *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*) foi avaliada como parâmetro secundário. O questionário QoL-DN de Norfolk (reportado pelo doente) inclui domínios relacionados com pequenas fibras, grandes fibras e função nervosa autónoma, sintomas de polineuropatias e atividades da vida diária, com um intervalo de classificação total de -4 a 136, onde um aumento da classificação indica decréscimo na qualidade de vida.

Outros parâmetros secundários incluíram a velocidade de marcha (prova de caminhada de 10 metros), estado nutricional (mIMC) e capacidade de realizar atividades da vida diária e participação social (Rasch-Built Overall Disability Scale [R-ODS]).

O tratamento com Amvuttra no estudo HELIOS-A demonstrou melhorias estatisticamente significativas em todos os parâmetros (Tabela 2 e Figura 1) medidos desde a situação basal até aos Meses 9 e 18, em comparação com o grupo de placebo externo do estudo APOLLO (valor $p < 0,0001$).

A redução média de tempo na concentração mínima da TTR ao longo do Mês 18 foi de 84,7% para o vutrisiran e de 80,6% para o patisiran. A redução percentual nos níveis séricos de TTR no braço do vutrisiran foi não inferior (de acordo com os critérios predefinidos) ao braço do patisiran no estudo até ao Mês 18 com uma diferença mediana de 5,3% (IC de 95%; 1,2%; 9,3%).

Tabela 2: Resumo dos resultados de eficácia clínica no estudo HELIOS-A

Parâmetro ^a	Situação basal, média (DP)		Mudança desde a situação basal, média MQ (EPM)		Diferença do tratamento com Amvuttra - Placebo ^b , Média MQ (IC de 95%)	valor <i>p</i>
	Amvuttra N=122	Placebo ^b N=77	Amvuttra	Placebo ^b		
Mês 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
Norfolk QoL-DN ^c	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-3,3 (1,7)	12,9 (2,2)	-16,2 (-21,7; -10,8)	<i>p</i> <0,0001
prova de caminhada de 10 metros (m/seg) ^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
Mês 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
prova de caminhada de 10 metros (m/seg) ^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
mIMC ^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

Abreviaturas IC = intervalo de confiança; média MQ = média dos mínimos quadrados; mIMC = Índice de Massa Corporal modificado; mNIS = classificação de Incapacidade Neuropática modificada; QoL-DN = Qualidade de Vida – Neuropatia Diabética; DP = desvio padrão; EPM = erro padrão da média

^a Todos os parâmetros do Mês 9 analisados usando a análise de covariância (ANCOVA) com método de imputação múltipla (IM) e todos os parâmetros do Mês 18 analisados usando o modelo de efeitos mistos para medidas repetidas (MMRM)

^b Grupo de placebo externo do estudo controlado aleatorizado APOLLO

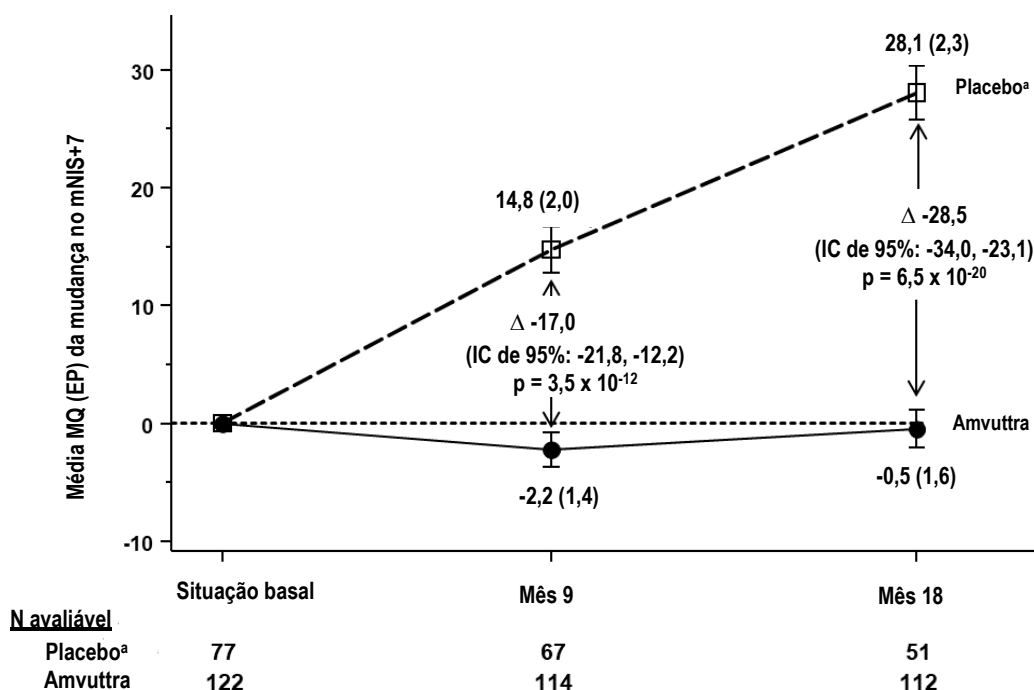
^c Um número mais baixo indica menor compromisso/menos sintomas

^d Um número mais alto indica menor incapacidade/compromisso

^e mIMC: índice de massa corporal (IMC; kg/m²) multiplicado pela albumina sérica (g/L); um número mais alto indica um melhor estado nutricional.

^f Um número mais alto indica menor incapacidade/compromisso.

Figura 1: Mudança desde a linha basal no mNIS+7 (Mês 9 e Mês 18)



Uma diminuição no mNIS+7 indica uma melhoria

Δ indica diferença de tratamento entre grupos, apresentada como a diferença média dos mínimos quadrados (IC de 95%) para AMVUTTRA-placebo externo

Todos os parâmetros do Mês 9 analisados usando a análise de covariância (ANCOVA) com método de imputação múltipla (MI) e todos os parâmetros do Mês 18 analisados usando o modelo de efeitos mistos para medidas repetidas (MMRM)

^a Grupo de placebo externo do estudo controlado aleatorizado APOLLO

Os doentes que receberam Amvuttra tiveram benefícios semelhantes em relação ao placebo na classificação total do mNIS+7 e Norfolk QoL-DN no Mês 9 e Mês 18 em todos os subgrupos, incluindo idade, sexo, raça, região, classificação NIS, estado do genótipo V30M, uso prévio do estabilizador de TTR, estágio da doença e doentes com ou sem critérios predefinidos de envolvimento cardíaco.

O fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) é um biomarcador de prognóstico de disfunção cardíaca. Os valores basais do NT-proBNP (média geométrica) foram de 273 ng/l e de 531 ng/l em doentes tratados com Amvuttra e placebo, respetivamente. No Mês 18, a média geométrica dos níveis de NT-proBNP diminuiu 6% nos doentes com Amvuttra, enquanto que houve um aumento de 96% nos doentes com placebo.

Os ecocardiogramas avaliados centralmente mostraram alterações na espessura da parede do VE (diferença média dos mínimos quadrados: -0,18 mm [IC de 95%; -0,74; 0,38]) e tensão longitudinal (diferença média dos mínimos quadrados: -0,4% [IC de 95%; -1,2; 0,4]) com o tratamento com Amvuttra em relação ao placebo.

Amiloidose ATTRwt ou ATTRh com cardiomiopatia

A eficácia de Amvuttra foi demonstrada num estudo clínico global, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo (HELIOS-B) em doentes adultos com ATTR-CM. Os doentes foram aleatorizados segundo um rácio de 1:1 para receber 25 mg de Amvuttra por via subcutânea, uma vez a cada 3 meses, ou o placebo correspondente. Na situação basal, 40% dos doentes estavam a receber tratamento com tafamidis. A alocação do tratamento foi estratificada em função da utilização de tafamidis na situação basal, tipo de doença de ATTR (amiloidose ATTRwt ou ATTRh) e gravidade da doença e idade na situação basal (Classe I ou II da NYHA e idade < 75 anos *versus* todas as outras).

Dos doentes que receberam Amvuttra, a idade mediana dos doentes na situação basal era de 77 anos (intervalo de 45 a 85 anos) e 92% eram do sexo masculino. Oitenta e cinco por cento (85%) dos doentes eram caucasianos, 7% eram negros ou afro-americanos, 6% eram asiáticos. Oitenta e nove por cento (89%) dos doentes tinham amiloidose ATTRwt e 11% tinham amiloidose ATTRh. De acordo com a classificação da NYHA de insuficiência cardíaca (IC), 15% dos doentes tinham Classe I, 77% tinham Classe II e 8% tinham Classe III, e tinham doença ATTR de estágio 1 ou 2 de acordo com o NAC. A demografia dos doentes e as características da doença na situação basal eram semelhantes entre os grupos de tratamento.

O parâmetro de avaliação primário da eficácia foi o resultado composto da mortalidade por todas as causas e acontecimentos CV recorrentes (hospitalizações CV e visitas por insuficiência cardíaca urgente [ICU]) durante o período de tratamento em dupla ocultação de até 36 meses, avaliado na população global e na população em monoterapia (definida como doentes que não estavam a receber tafamidis na situação basal do estudo).

Amvuttra levou a reduções significativas no risco de mortalidade por todas as causas e de acontecimentos CV recorrentes em comparação com o placebo, nas populações global e em monoterapia, de 28,2% e 32,8%, respetivamente (Tabela 3). Aproximadamente 77% de todas as mortes no estudo HELIOS-B tinham uma associação CV. A taxa de mortes, tanto CV como não CV, foi mais baixa nos doentes tratados com Amvuttra em comparação com o placebo. Do número total de acontecimentos CV, 87,9% foram hospitalizações CV e 12,1% foram visitas por ICU. Na Figura 2 está apresentada uma curva de Kaplan-Meier que ilustra o tempo até ao primeiro acontecimento CV ou mortalidade por todas as causas.

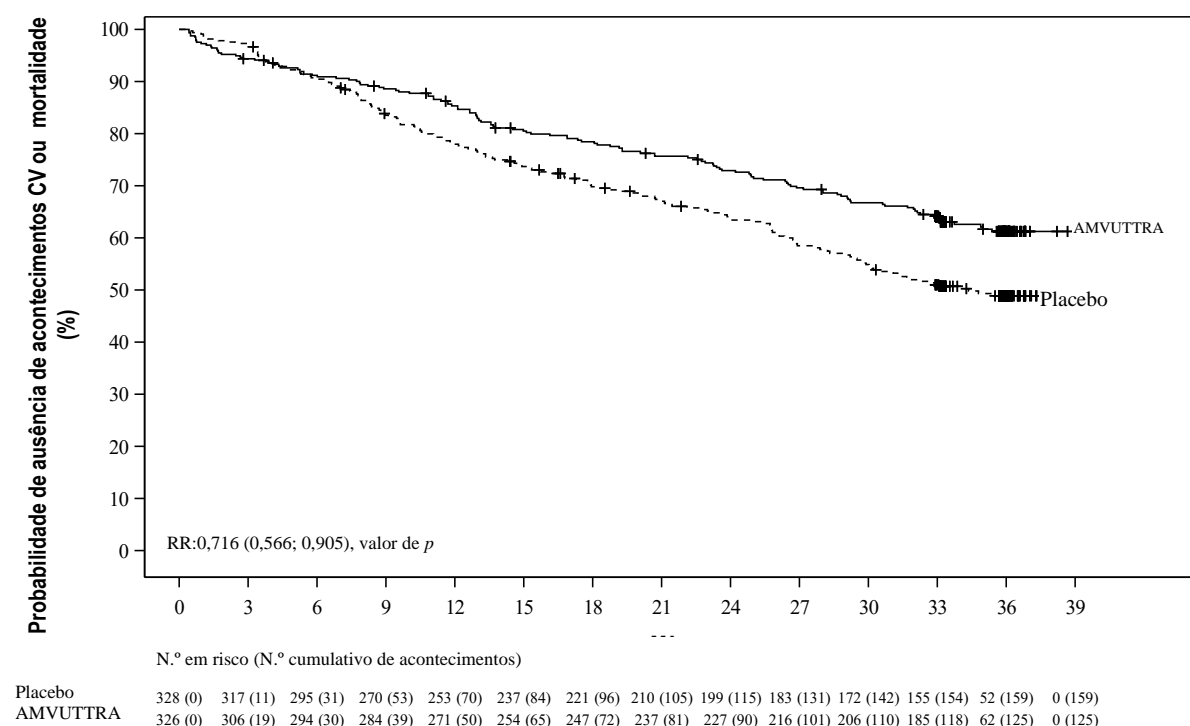
Ambas as componentes do parâmetro de avaliação primário composto contribuíram de forma individual para o efeito do tratamento na população global e na população em monoterapia (Tabela 3).

Na análise do parâmetro de avaliação secundário de mortalidade por todas as causas, incluindo dados até ao Mês 42, incorporando o período em dupla ocultação e até 6 meses adicionais de dados de sobrevida para todos os doentes, Amvuttra levou a uma redução de 35,5% no risco de morte em relação ao placebo, na população global (razão de risco: 0,645; IC 95%: 0,463; 0,898; $p = 0,0098$) e a uma redução de 34,5% na população em monoterapia (razão de risco: 0,655; IC 95%: 0,440; 0,973; $p = 0,0454$).

Tabela 3: Parâmetro de avaliação primário composto e as suas componentes individuais no HELIOS-B

Parâmetro de avaliação		População global		População em monoterapia	
		Amvuttra (N=326)	Placebo (N=328)	Amvuttra (N=196)	Placebo (N=199)
Parâmetro de avaliação primário composto ^a	Razão de risco (IC 95%) ^b	0,718 (0,555; 0,929)		0,672 (0,487; 0,929)	
	Valor de <i>p</i> ^b	0,0118		0,0162	
Componentes do parâmetro de avaliação primário composto					
Mortalidade por todas as causas	Razão de risco (IC 95%) ^c	0,694 (0,490; 0,982)		0,705 (0,467; 1,064)	
Hospitalizações CV e visitas ICU	Razão das taxas relativas (IC 95%) ^d	0,733 (0,610; 0,882)		0,676 (0,533; 0,857)	
Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; CV = cardiovascular; ICU = insuficiência cardíaca urgente O transplante cardíaco e a colocação de dispositivo de assistência ventricular esquerda são tratados como morte. As mortes após a descontinuação do estudo estão incluídas na análise da componente mortalidade por todas as causas.					
^a Parâmetro de avaliação primário composto definido como: resultado composto da mortalidade por todas as causas e acontecimentos CV recorrentes. A análise primária incluiu, pelo menos, 33 meses (e até 36 meses) de seguimento em todos os doentes.					
^b A razão de risco (IC 95%) e o valor de <i>p</i> baseiam-se num modelo modificado de Andersen-Gill.					
^c A razão de risco (IC 95%) baseia-se num modelo de riscos proporcionais de Cox.					
^d A razão das taxas relativas (IC 95%) baseia-se num modelo de regressão de Poisson.					

Figura 2: Tempo até ao primeiro acontecimento CV ou mortalidade por todas as causas (população global)

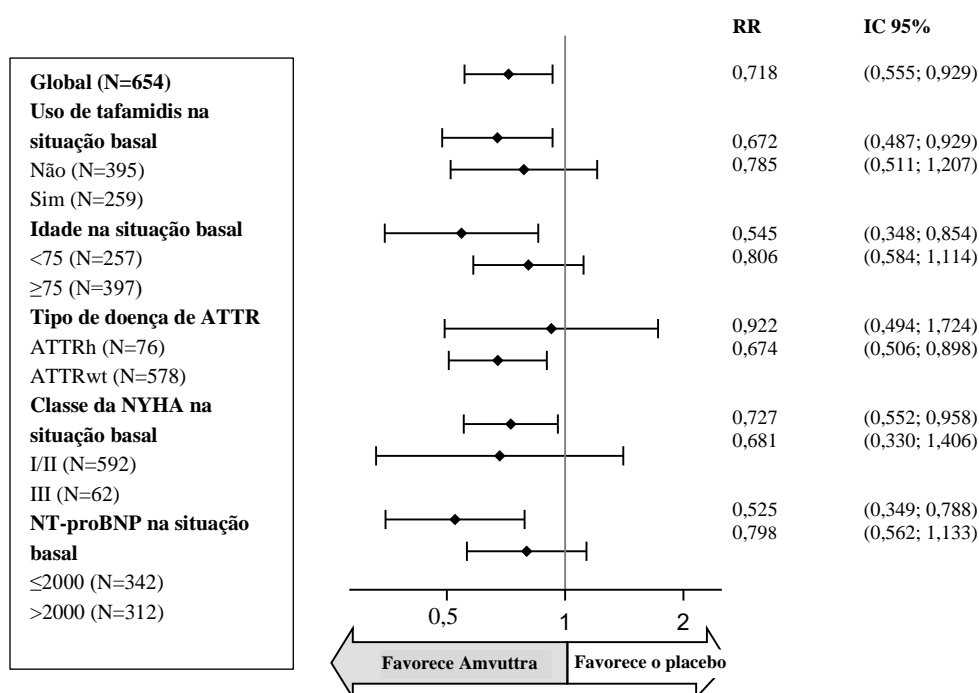


Abreviatura: IC = intervalo de confiança; CV = cardiovascular; RR = razão de risco.

O transplante cardíaco e a colocação de dispositivo de assistência ventricular esquerda são tratados como morte. As curvas de Kaplan-Meier são ajustadas em função das características da doença na situação basal, utilizando o método de ponderação da probabilidade inversa de tratamento. A RR e o IC 95% baseiam-se num modelo de riscos proporcionais de Cox e o valor de p baseia-se no test *log-rank*.

Os resultados da análise de subgrupos em relação ao parâmetro de avaliação primário composto favoreceram Amvuttra de forma transversal em todos os subgrupos pré-especificados na população global e na população em monoterapia. No subgrupo de doentes a fazerem tafamidis de base, Amvuttra levou a uma redução numérica de 21,5% no risco de mortalidade por todas as causas e de acontecimentos CV recorrentes em relação ao placebo (razão de riscos: 0,785; IC 95%: 0,511; 1,207) (Figura 3).

Figura 3: Análises de subgrupos do parâmetro de avaliação primário composto (população global)



Abreviaturas: ATTR = amiloidose transtirretina; IC = intervalo de confiança; ATTRh = amiloidose hereditária por transtirretina; RR = razão de risco; NT-proBNP = pró-hormona N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B; NYHA = *New York Heart Association*; ATTRwt = amiloidose por transtirretina do tipo selvagem.

A RR e o IC 95% baseiam-se em análises do modelo modificado de Andersen-Gill.

Os efeitos do tratamento de Amvuttra na capacidade funcional, no estado de saúde e qualidade de vida comunicados pelo doente e na gravidade dos sintomas de insuficiência cardíaca foram avaliados pela alteração no teste de marcha de 6 minutos (*6-Minute Walk Test* - 6-MWT), na pontuação no questionário de cardiomiopatia da cidade de Kansas-resumo global (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary* - KCCQ-OS) e na classe da NYHA, respetivamente, desde a situação basal até ao mês 30. O KCCQ-OS é composto por quatro domínios, incluindo sintomas totais (frequência dos sintomas e carga dos sintomas), limitações físicas, qualidade de vida e limitações sociais. A pontuação no resumo global e as pontuações nos domínios variam entre 0 a 100, com as pontuações mais elevadas a representarem um estado de saúde melhor.

Observou-se um efeito do tratamento estatisticamente significativo que favoreceu Amvuttra na distância do 6-MWT, na pontuação no KCCQ-OS e pela estabilização ou melhoria na classe da NYHA, tanto na população global como na população em monoterapia (Tabela 4), com resultados consistentes em todos os subgrupos estudados. O efeito do tratamento na pontuação KCCQ-OS foi consistente na pontuação dos quatro domínios.

Tabela 4. Alteração na distância no 6-MWT, na pontuação KCCQ-OS e na classe da NYHA no mês 30 em relação à situação basal

	População global		População em monoterapia	
	Amvuttra (N=326)	Placebo (N=328)	Amvuttra (N=196)	Placebo (N=199)
6-MWT (metros)				
Média na situação basal (DP)	372 (104)	377 (96)	363 (103)	373 (98)
Alteração desde a situação basal até ao mês 30, média dos MQ (EP) ^a	-45 (5)	-72 (5)	-60 (7)	-92 (6)
Diferença entre tratamentos em relação ao placebo, média dos MQ (IC 95%)	26 (13, 40)		32 (14, 50)	
Valor de <i>p</i> ^{a,b}	< 0,0001		0,0005	
KCCQ-OS (pontos)				
Média na situação basal (DP)	73 (19)	72 (20)	70 (20)	70 (21)
Alteração desde a situação basal até ao mês 30, média dos MQ (EP) ^a	-10 (1)	-15 (1)	-11 (2)	-19 (2)
Diferença entre tratamentos em relação ao placebo, média dos MQ (IC 95%)	6 (2, 9)		9 (4, 13)	
Valor de <i>p</i> ^{a,b}	0,0008		0,0003	
Classe da NYHA				
% de doentes com estabilização ou melhoria na classe da NYHA no mês 30	68	61	66	56
Diferença em relação ao placebo, (%) (IC 95%) ^c	9 (1, 16)		13 (3, 22)	
Valor de <i>p</i> ^c	0,0217		0,0121	
Abreviaturas: 6-MWT = teste de marcha de 6 minutos; KCCQ-OS = questionário de cardiomiopatia da cidade de Kansas (<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>), MQ = mínimos quadrados; IC = intervalo de confiança; DP = desvio padrão; EP = erro padrão; NYHA = <i>New York Heart Association</i>				

^a Para avaliação em falta devido a morte (incluindo transplante cardíaco e colocação de dispositivo de assistência ventricular esquerda) e incapacidade de andar como resultado da progressão da doença de ATTR (apenas aplicável ao 6-MWT), os dados foram imputados a partir de reamostragens dos piores 10% das alterações observadas.

^b Estimado a partir do modelo de MMRM (modelo de efeitos mistos para medidas repetidas).

^c Com base no método de Cochran-Mantel-Haenszel.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com vutrisiran em todos os subgrupos da população pediátrica em amiloidose ATTRh (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas de Amvuttra foram caracterizadas através da medição das concentrações plasmáticas e urinárias de vutrisiran.

Absorção

Após administração subcutânea, o vutrisiran é rapidamente absorvido com um tempo até à concentração plasmática máxima (t_{max}) de 3,0 (intervalo: 2,0 a 6,5) horas. No regime posológico recomendado de 25 mg por via subcutânea uma vez a cada 3 meses, a média (coeficiente de variação % [CV%]) de concentrações máximas no estado estacionário (C_{max}) e a área sob a curva do tempo de concentração de 0 a 24 horas (AUC_{0-24}) foi de 0,12 µg/ml (64,3%), e 0,80 µg·h/ml (35,0%),

respetivamente. Não houve acumulação de vutrisiran no plasma após repetidas administrações trimestrais.

Distribuição

O vutrisiran apresenta uma ligação superior a 80% às proteínas plasmáticas no intervalo de concentração observado em seres humanos na dose de 25 mg uma vez a cada 3 meses por via subcutânea. A ligação às proteínas plasmáticas do vutrisiran foi dependente da concentração e diminuiu com o aumento das concentrações de vutrisiran (de 78% a 0,5 µg/ml para 19% a 50 µg/ml). A estimativa populacional para o volume de distribuição aparente do compartimento central (Vd/F) do vutrisiran em seres humanos foi de 10,2 l (% de erro padrão relativo [RSE] = 5,71%). O vutrisiran distribui-se principalmente para o fígado após a administração por via subcutânea.

Biotransformação

O vutrisiran é metabolizado por endo- e exonucleases em fragmentos curtos de nucleótidos de tamanhos variáveis no fígado. Não se observaram metabolitos circulantes importantes no ser humano. Estudos *in vitro* indicam que o vutrisiran não é metabolizado pelas enzimas do CYP450.

Eliminação

Após uma dose única por via subcutânea de 25 mg, a mediana da depuração plasmática aparente foi de 21,4 l/h (intervalo: 19,8 l/h; 30,0 l/h). A mediana da semivida de eliminação terminal ($t_{1/2}$) do vutrisiran foi de 5,23 (intervalo: 2,24; 6,36) horas. Após uma dose única por via subcutânea de 5 mg a 300 mg, a fração média de substância ativa inalterada eliminada na urina variou entre 15,4% e 25,4% e a média de depuração renal variou de 4,45 l/h a 5,74 l/h para o vutrisiran.

Linearidade/não linearidade

Após doses únicas por via subcutânea no intervalo de doses de 5 mg a 300 mg, demonstrou-se que a C_{max} do vutrisiran era proporcional à dose, enquanto a área sob a curva concentração-tempo desde o tempo de dose extrapolada até ao infinito (AUC_{inf}) e a área sob a curva concentração-tempo desde o tempo de dose até à última concentração mensurável (AUC_{last}) foram ligeiramente superiores à proporcional à dose.

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

As análises farmacocinéticas/farmacodinâmicas populacionais em indivíduos saudáveis e doentes com amiloidose hATTR (n = 202) mostraram uma relação dose-dependente entre as concentrações previstas de vutrisiran no fígado e as reduções na TTR sérica. As reduções de TTR previstas no modelo para a mediana da concentração máxima, mínima e média no estado estacionário foram de 88%, 86% e 87%, respetivamente, confirmando uma variabilidade mínima *peak-to-trough* ao longo do intervalo posológico de 3 meses. A análise covariada indicou uma redução semelhante da TTR em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado ou compromisso hepático ligeiro, bem como por sexo, raça, uso prévio de estabilizador da TTR, genótipo (V30M ou não-V30M), idade e peso.

Populações especiais

Sexo e raça

Os estudos clínicos não identificaram diferenças significativas nos parâmetros farmacocinéticos no estado estacionário, nem uma redução de TTR de acordo com o sexo ou a raça.

Idosos

No estudo HELIOS-A, 46 (38%) doentes tratados com vutrisiran tinham idade ≥ 65 anos e entre estes, 7 (5,7%) doentes tinham idade ≥ 75 anos. No estudo HELIOS-B, 299 (91,7%) doentes tratados com vutrisiran tinham ≥ 65 anos de idade, com uma idade mediana de 77,0 anos e destes, 203 (62,3%)

tinham ≥ 75 anos de idade. Não existiram diferenças significativas nos parâmetros farmacocinéticos no estado estacionário ou redução de TTR.

Compromisso hepático

Os estudos clínicos não indicaram qualquer impacto de um compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total $\leq 1 \times$ LSN e AST $> 1 \times$ LSN ou bilirrubina $> 1,0$ a $1,5 \times$ LSN e qualquer AST) ou moderado (bilirrubina total $> 1,5$ a $3 \times$ LSN e qualquer AST) na exposição de vutrisiran ou redução de TTR, quando comparado com doentes com uma função hepática normal. O vutrisiran não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave.

Compromisso renal

Os estudos clínicos não indicaram qualquer impacto de um compromisso renal ligeiro ou moderado (TFGe ≥ 30 a < 90 ml/min/1,73m²) na exposição do vutrisiran ou na redução de TTR, quando comparado com participantes com uma função renal normal. O vutrisiran não foi estudado em doentes com compromisso renal grave ou doença renal terminal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia geral

A administração subcutânea repetida uma vez por mês de vutrisiran a uma dose de ≥ 30 mg/kg em macacos produziu as reduções sustentadas esperadas de TTR em circulação (até 99%) e vitamina A (até 89%) sem qualquer evidência toxicológica aparente.

Após uma dose repetida uma vez por mês até 6 meses em ratos e 9 meses em macacos, as alterações histológicas ligeiras e consistentes não adversas no fígado (hepatócitos, células de Kupffer), rins (túbulos renais), gânglios linfáticos e locais de injeção (macrófagos) refletiram a principal distribuição e acumulação de vutrisiran. No entanto, não foram identificadas toxidades até mais de 1000 e 3000 vezes superiores à AUC plasmática, quando normalizada a dose trimestral e comparada com a exposição antecipada à dose humana máxima recomendada [MRHD].

Genotoxicidade/carcinogenicidade

O vutrisiran não exerceu qualquer potencial genotóxico *in vitro* e *in vivo*. O vutrisiran não foi carcinogénico em ratos e em ratinhos machos. Em ratinhos do sexo feminino, aos quais foi administrada uma dose de 3, 9 ou 18 mg/kg de vutrisiran, uma vez por mês, observou-se uma tendência dependente da dose, estatisticamente significativa, para adenomas e carcinomas hepatocelulares combinados, de relevância desconhecida para o ser humano. O potencial carcinogénico do vutrisiran é considerado baixo se todos os dados de toxicidade forem tidos em consideração.

Toxicidade reprodutiva

O vutrisiran não é farmacologicamente ativo em ratos e coelhos, o que limita a previsibilidade destas investigações. No entanto, uma única dose de um ortólogo do vutrisiran específico para ratos não teve impacto na fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce num estudo combinado em ratos.

As administrações semanais de vutrisiran por via subcutânea não afetaram a fertilidade e o desenvolvimento embrionário precoce a uma dose de mais de 300 vezes superior à MRHD normalizada. Num estudo de desenvolvimento embrio-fetal com administração diária de vutrisiran por via subcutânea em ratos fêmea grávidos, foram observados efeitos adversos no peso corporal materno, ingestão de alimentos, aumento do parto prematuro e perda pós-implantação com um NOAEL materno a 10 mg/kg/dia, que foi mais de 300 vezes a MRHD normalizada de 0,005 mg/kg/dia. Com base numa redução adversa do peso corporal fetal e no aumento das variações esqueléticas com ≥ 10 mg/kg/dia, o NOAEL fetal do vutrisiran foi de 3 mg/kg/dia, ou seja, 97 vezes à MRHD normalizada.

Num estudo de desenvolvimento embrio-fetal em coelhas grávidas, não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento embrio-fetal a ≤ 30 mg/kg/dia de vutrisiran, que é mais de 1900 vezes superior à MRHD normalizada.

Num estudo de desenvolvimento pré-natal-pós-natal, a administração por via subcutânea de vutrisiran em cada 6.º dia não teve qualquer efeito no crescimento e desenvolvimento da descendência com um NOAEL de 20 mg/kg, que foi mais de 90 vezes superior à MRHD normalizada.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fosfato monossódico di-hidratado
Fosfato dissódico di-hidratado
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Ácido fosfórico (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30 °C. Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa (Vidro tipo I) pré-cheia com agulha de calibre 29 em aço inoxidável com proteção.

Amvuttra está disponível em embalagens contendo uma seringa pré-cheia de utilização única.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1681/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de setembro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Amvuttra 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia
vutrisiran

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém vutrisiran sódico equivalente a 25 mg de vutrisiran numa solução de 0,5 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Fosfato monossódico di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido fosfórico, água para preparações injetáveis

Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável.
25 mg/0,5 ml
1 seringa pré-cheia

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea
Apenas para utilização única

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C.

Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1681/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Amvuttra

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

TAMPA DO TABULEIRO DA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Amvuttra 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia
vutrisiran

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Alnylam Netherlands B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

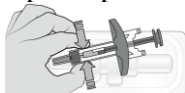
EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via subcutânea
25 mg/0,5 ml
Apenas para utilização única



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Amvuttra 25 mg injetável
vutrisiran
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

25 mg/0,5 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informações para o doente

Amvuttra 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia vutrisiran

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Amvuttra e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Amvuttra
3. Como utilizar Amvuttra
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Amvuttra
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Amvuttra e para que é utilizado

A substância ativa de Amvuttra é o vutrisiran.

Para que é utilizado Amvuttra

Amvuttra é utilizado para o tratamento de uma doença chamada “amiloidose ATTR”. Esta doença pode ser de origem familiar e pode também ser causada pelo envelhecimento. A amiloidose ATTR é causada por problemas numa proteína do organismo chamada “transtirretina” (TTR). Esta proteína é produzida, maioritariamente, no fígado e transporta vitamina A e outras substâncias no organismo.

Em pessoas com esta doença, pequenas fibras da proteína TTR acumulam-se para formar depósitos chamados de “amiloides”. Os amiloides podem acumular-se em torno ou dentro dos nervos, coração e outros locais no organismo, impedindo-os de funcionar normalmente. Isto causa os sintomas da doença.

Como é que Amvuttra funciona

Amvuttra funciona diminuindo a quantidade de proteína TTR que o fígado produz, o que significa que existe menos proteína TTR no sangue que possa formar amiloides. Isto pode ajudar a reduzir os efeitos desta doença.

Amvuttra é apenas usado em adultos.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Amvuttra

Não utilize Amvuttra

- Se tem alergia ao vutrisiran, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se não tem a certeza, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar este medicamento.

Advertências e precauções

Diminuição dos níveis de vitamina A no sangue e suplementos de vitamina

Amvuttra diminui a quantidade de vitamina A no seu sangue.

O seu médico irá pedir-lhe que tome um suplemento diário de vitamina A. Siga a dose de vitamina A que o seu médico lhe recomendou.

Os sinais de deficiência de vitamina A podem incluir: problemas de visão especialmente à noite, olhos secos, visão turva ou enevoada.

- Se notar uma mudança na sua visão ou qualquer outro problema ocular durante a utilização de Amvuttra, fale com o seu médico. O seu médico poderá encaminhá-lo para um oftalmologista para fazer uma avaliação.

Tanto níveis demasiado altos como demasiado baixos de vitamina A podem prejudicar o desenvolvimento de bebés ainda por nascer. Por isso, as mulheres com potencial para engravidar devem excluir uma gravidez antes de iniciar o tratamento com Amvuttra e utilizar métodos de contraceção eficazes (ver secção “Gravidez, amamentação e contraceção” abaixo).

- Os níveis séricos de vitamina A podem permanecer reduzidos durante mais de 12 meses após a última dose de Amvuttra.
- Informe o seu médico se estiver a planear engravidar. O médico irá dizer-lhe para parar de utilizar Amvuttra e o suplemento de vitamina A. O médico irá também assegurar-se de que os seus níveis de vitamina A normalizaram antes de tentar engravidar.
- Informe o seu médico se tiver uma gravidez não planeada. O médico irá dizer-lhe para parar de utilizar Amvuttra. Durante os primeiros 3 meses da gravidez, o seu médico poderá dizer-lhe para parar de tomar o suplemento de vitamina A. Durante os últimos 6 meses da gravidez, se os níveis de vitamina A no seu sangue ainda não tiveram regressado ao normal, o seu médico poderá dizer-lhe que deve recomeçar a suplementação com vitamina A, devido a um aumento do risco de deficiência de vitamina A durante os últimos 3 meses da gravidez.

Crianças e adolescentes

Amvuttra não é recomendado a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Amvuttra

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e contraceção

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

Gravidez

Não deve utilizar Amvuttra se estiver grávida.

Mulheres com potencial para engravidar

Amvuttra irá reduzir os níveis de vitamina A no seu sangue, a qual é importante para o desenvolvimento normal de bebês ainda por nascer (ver “Advertências e precauções” acima).

- Se for uma mulher com potencial para engravidar, deve utilizar métodos de contraceção eficazes durante o tratamento com Amvuttra.
- Fale com o seu médico ou enfermeiro sobre métodos de contraceção adequados.
- Deve ter a certeza de que não está grávida antes de iniciar o tratamento com Amvuttra.
- Informe o seu médico se estiver a planejar engravidar, ou se tiver uma gravidez não planeada. O seu médico irá dizer-lhe para parar de tomar Amvuttra.

Amamentação

Desconhece-se se o vutrisiran passa para o leite humano. O seu médico irá considerar os potenciais benefícios do tratamento para si – em comparação com os riscos da amamentação para o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que Amvuttra afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. O seu médico irá dizer-lhe se a sua condição permite que conduza veículos e utilize máquinas de forma segura.

Amvuttra contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Amvuttra

Amvuttra poderá ser administrado pelo próprio ou administrado por um prestador de cuidados ou um profissional de saúde.

O seu médico ou o profissional de saúde irão mostrar-lhe e/ou ao seu prestador de cuidados como preparar e injetar uma dose de Amvuttra antes de você o fazer.

Para obter as instruções sobre como utilizar Amvuttra, leia as “Instruções de utilização” no final deste folheto.

Que quantidade de Amvuttra deve utilizar

A dose recomendada é de 25 mg administrados uma vez a cada 3 meses.

Onde é administrada a injeção

Amvuttra é administrado por injeção sob a pele (“injeção subcutânea”) na zona do estômago (abdómen), parte superior do braço (se for outra pessoa a dar a injeção) ou coxa.

Durante quanto tempo é utilizado Amvuttra

O seu médico irá dizer-lhe durante quanto tempo precisa de utilizar Amvuttra. Não pare o tratamento com Amvuttra, a menos que o seu médico lhe diga para parar.

Se utilizar mais Amvuttra do que deveria

No caso pouco provável de utilizar demasiado medicamento (uma sobredosagem), contacte o seu médico ou farmacêutico, mesmo se não tiver quaisquer sintomas. O seu médico irá vigiá-lo(a) quanto aos efeitos indesejáveis.

Caso se esqueça de utilizar Amvuttra

Se houver omissão de uma dose, administre Amvuttra assim que possível. Daí em diante, retome a administração da dose a cada 3 meses, a partir da dose administrada mais recentemente.

Se faltar a uma consulta para a sua injeção de Amvuttra, contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro assim que puder para marcar a injeção que falhou.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro, caso tenha qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis:

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas:

- Vermelhidão, dor, comichão, hematoma (nódoa negra) ou calor no local onde a injeção foi administrada
- Análises ao sangue que mostram aumentos numas enzimas do fígado chamadas fosfatase alcalina e alanina aminotransferase.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Amvuttra

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo, na tampa de pressão da bandeja e na embalagem exterior, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30 °C.

Não congelar.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Amvuttra

- A substância ativa é o vutrisiran.
Cada seringa pré-cheia contém vutrisiran sódico equivalente a 25 mg de vutrisiran numa solução de 0,5 ml.
- Os outros componentes são: fosfato monossódico di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis. Pode utilizar-se hidróxido de sódio e ácido fosfórico para ajuste do pH (ver “Amvuttra contém sódio” na secção 2).

Qual o aspeto de Amvuttra e conteúdo da embalagem

Este medicamento é uma solução injetável (injetável) límpida, incolor a amarela. Cada embalagem contém uma agulha pré-cheia de utilização única.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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@genesispharmagroup.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@genesispharmagroup.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@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

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO
Amvuttra 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia

vutrisiran
Seringa pré-cheia de dose única com proteção de agulha

Leia estas instruções antes de utilizar esta seringa pré-cheia.

Compreender a seringa pré-cheia

A seringa pré-cheia (designada como “seringa”) é descartável e apenas para utilização única.

Via e modo de administração

Cada embalagem contém uma seringa de Amvuttra de utilização única. Cada seringa de Amvuttra contém 25 mg de vutrisiran para injeção sob a pele (injeção subcutânea) uma vez, a cada 3 meses.

O seu médico ou profissional de saúde irá mostrar-lhe e/ou ao seu prestador de cuidados como preparar e injetar uma dose de Amvuttra antes de você o fazer. Contacte o seu profissional de saúde ou o seu médico para obter orientação e apoio adicional, se necessário.

Guarde estas instruções até a seringa ter sido utilizada.

Como conservar Amvuttra

Não conservar acima de 30°C.

Não congelar.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Advertências importantes

Não utilizar se a embalagem estiver danificada ou se apresentar sinais de violação.

Não utilizar a seringa se a mesma tiver caído sobre uma superfície dura.

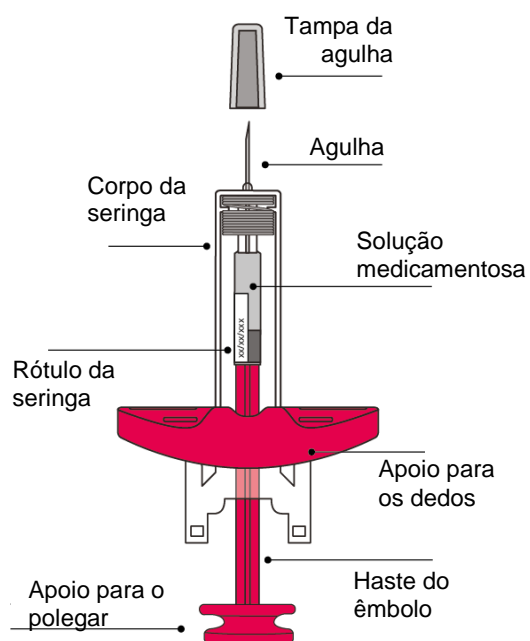
Não tocar na haste do êmbolo até estar pronto para injetar.

Não retirar a tampa da agulha até imediatamente antes da injeção.

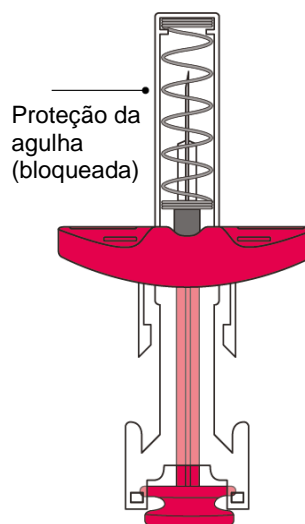
Não voltar a tapar a seringa em qualquer altura.

Qual o aspeto da seringa antes e depois de ser utilizada:

Antes de ser utilizada



Depois de ser utilizada



Passo 1: Reúna os materiais

Reúna e coloque os seguintes materiais (não fornecidos) numa superfície limpa e plana:

- Compressa embebida em álcool
- Compressa de gaze ou bola de algodão
- Penso adesivo
- Recipiente para objetos cortantes

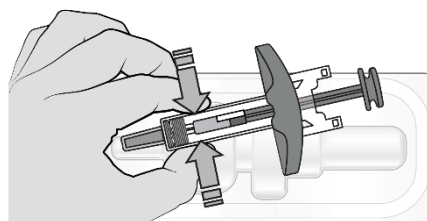


Passo 2: Prepare a seringa

Se conservada no frio, deixe que a seringa atinja a temperatura ambiente durante, pelo menos, 30 minutos antes de utilizar.

Não aqueça a seringa de outro modo, p.e., num forno micro-ondas, com água quente ou próximo de outras fontes de calor.

Retire a seringa da embalagem segurando no corpo da seringa.



Não toque na haste do êmbolo até estar pronto para injetar.

Não utilize a seringa se a mesma tiver caído sobre uma superfície dura.

Não retire a tampa da agulha até imediatamente antes da injeção.

Passo 3: Inspeccione a seringa

Verifique:

- ✓ Se a seringa não está danificada, ou seja, rachada ou com fugas.
- ✓ Se a tampa da agulha está intacta e encaixada na seringa.
- ✓ Se a solução medicamentosa na seringa é transparente e incolor a amarelada.
- ✓ Se “Amvuttra 25 mg” aparece no rótulo da seringa.
- ✓ O prazo de validade no rótulo da seringa.

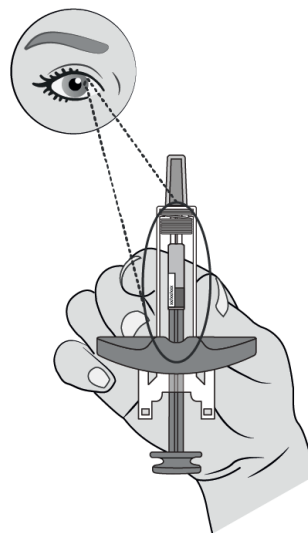
É normal observarem-se bolhas de ar no interior da seringa.

Não utilize a seringa se surgirem quaisquer questões durante a verificação da seringa e da solução medicamentosa.

Não utilize se o prazo de validade tiver expirado.

Não utilize se a solução medicamentosa apresentar partículas em suspensão ou estiver turva ou descorada.

Contacte o profissional de saúde se surgirem quaisquer questões.

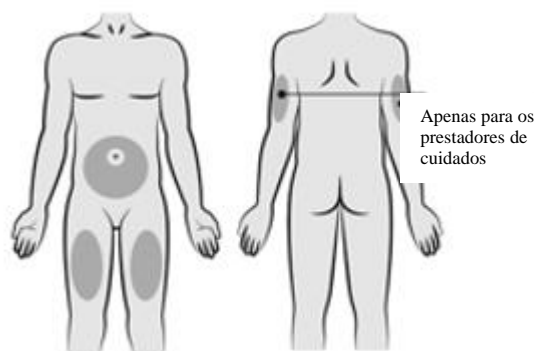


Passo 4: Escolha o local de injeção

Escolha um local de injeção das seguintes zonas:

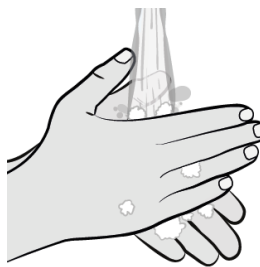
- Abdómen, exceto na área de 5 cm em redor do umbigo.
- Parte da frente das coxas.
- Se for outra pessoa a administrar a injeção, então poderá também utilizar a zona posterior do braço.

Não injete em zonas da pele em que esta se encontre sensível, vermelha, inchada, com nódulos negros ou dura, ou a 5 cm do umbigo.



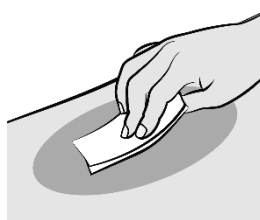
Passo 5: Prepare para injetar

Lave as mãos com água e sabão, e seque cuidadosamente com uma toalha limpa.



Limpe o local de injeção escolhido utilizando uma compressa embebida em álcool.

Deixe a pele secar ao ar antes de injetar. Evite tocar ou soprar no local de injeção depois de limpar.

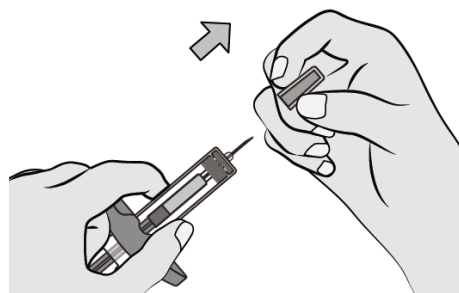


Passo 6: Retire a tampa da agulha

Segure no corpo da seringa com uma mão.

Retire a tampa da agulha puxando-a a direita com a outra mão e elimine imediatamente a tampa da agulha.

É normal ver uma gota de líquido na ponta da agulha.



Não toque na agulha nem deixe que a mesma toque em qualquer superfície.

Não volte a colocar a tampa na seringa.

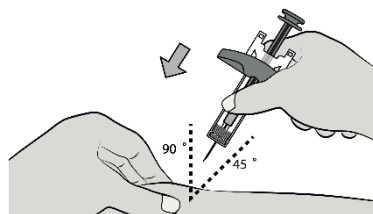
Não exerça pressão na haste do êmbolo.

Não utilize a seringa se a mesma tiver caído sobre uma superfície dura.

Passo 7: Insira a agulha

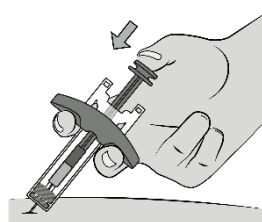
Utilizando a mão livre, belisque cuidadosamente a pele limpa em redor do local de injeção de modo a criar uma elevação para a injeção.

Insira a agulha por completo na pele beliscada num ângulo de 45-90°.



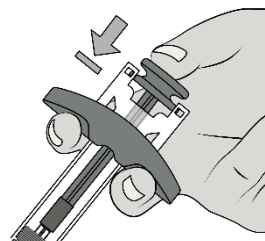
Passo 8: Injete a medicação

Utilizando o apoio para o polegar, pressione a haste do êmbolo enquanto segura no apoio para os dedos.



Pressione o êmbolo da haste até ao fim, o máximo que puder ir, de modo a injetar toda a solução medicamentosa.

A haste do êmbolo tem de ser premida **até ao fim** de modo a administrar a dose.



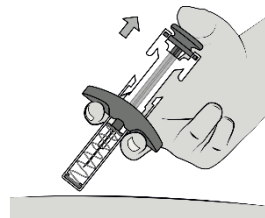
Passo 9: Liberte a haste do êmbolo

Solte a haste do êmbolo para cobrir a agulha.

Retire a seringa da pele.

Não trave o movimento da haste do êmbolo.

Não puxe para baixo a proteção da agulha. A proteção da agulha irá cobrir a agulha automaticamente.



Passo 10: Verifique o local de injeção

Poderá haver uma pequena quantidade de sangue ou líquido no local de injeção.

Nesse caso, aplique pressão sobre o local de injeção com uma compressa de gaze ou uma bola de algodão até parar de sangrar.

Evite esfregar o local de injeção.

Passo 11: Elimine a seringa

Elimine de imediato a seringa usada num recipiente para objetos cortantes.

Utilize apenas um recipiente para objetos cortantes para eliminar as seringas.

