



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-5590-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 25 de Julio de 2023

Referencia: 1-0047-2001-000777-22-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000777-22-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones CELNOVA ARGENTINA S.A. en representación de ALNYLAM SWITZERLAND GMBH solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE

RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 06/06/2023 13:16:02 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 2022-128065334-APN-DGA#ANMAT .

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial AMVUTTRA® y nombre/s genérico/s VUTRISIRAN , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma CELNOVA ARGENTINA S.A. , representante del laboratorio ALNYLAM SWITZERLAND GMBH .

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 30/11/2022 11:12:21, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 30/11/2022 11:12:21, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 06/06/2023 13:16:02, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 06/06/2023 13:16:02, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 30/11/2022 11:12:21 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...” , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma ALNYLAM SWITZERLAND GMBH representada por CELNOVA ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta

Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años 5 años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-2001-000777-22-1

rp

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.07.25 12:21:59 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

**PROYECTO DE ROTULO
(ETIQUETA TAPA DE LA BANDEJA)**

AMVUTTRA®

VUTRISIRÁN 25 MG

SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA

25 mg/mL

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

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

Inyección subcutánea.

Para uso único.

Certificado N°

CELNOVA ARGENTINA S.A.

Lote:

Vencimiento:



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Firmado digitalmente por: CICILIANI
Maria Laura
Fecha y hora: 06.06.2023 10:39:19

**PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO
(ESTUCHE)**

**AMVUTTRA®
VUTRISIRÁN 25 MG
SOLUCIÓN INYECTABLE
25 MG/ML**

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

COMPOSICIÓN:

Cada jeringa precargada contiene 25 mg vutrisirán (equivalente a 26,5 mg vutrisirán sódico) en 0,5 mL de solución.

Excipientes: Ver prospecto adjunto.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto. Lea el prospecto adjunto antes de usar. Utilice según indicación médica.

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

Inyección subcutánea. Para uso único.

PRESENTACIÓN:

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

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

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°

ELABORADOR Y ACONDICIONADOR PRIMARIO: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO.KG., Schuetzenstrasse 87 and 99-101, 88212 Ravensburg, Alemania.

ACONDICIONADOR SECUNDARIO: SHARP PACKAGING SERVICES, LLC., 7451 Keebler Way, Allentown, PA 18106, Estados Unidos de América.

Firmado digitalmente por: CICILIANI
Maria Laura
Fecha y hora: 29.11.2022 14:02:33

IMPORTADOR, DISTRIBUIDOR Y ACONDICIONADOR SECUNDARIO ALTERNATIVO:
CELNOVA ARGENTINA S.A., Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Bajo Licencia de **ALNYLAM SWITZERLAND GMBH.**
Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

Lote:

Vencimiento:

Fecha de última revisión



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

AMVUTTRA®

VUTRISIRÁN 25 MG

SOLUCIÓN INYECTABLE

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

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 pregunta o duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, 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 recibir Amvuttra
3. Cómo se administra 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

Qué es Amvuttra

El principio activo de Amvuttra es el vutrisirán.

Para qué se utiliza Amvuttra

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

Se trata de una enfermedad hereditaria. La amiloidosis ATTRh 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.

Firmado digitalmente por: CICILIANI
Maria Laura
Fecha y hora: 29.11.2022 14:02:34

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 necesitas saber antes de usar Amvuttra

No use Amvuttra

- si ha sufrido alguna vez una reacción alérgica grave al 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 recibir 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 tomar 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 tomar 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 estarlo o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

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 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. El 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 se administra Amvuttra

Este medicamento se lo administrará un médico, farmacéutico o enfermero.

Cuánto Amvuttra se administra

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 o en el muslo.

Cuánto tiempo debe usar Amvuttra

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

Si recibe más Amvuttra del que debe

En el caso improbable de que reciba demasiado (una sobredosis), su médico o enfermero comprobará si tiene efectos adversos.

Si olvidó la dosis de Amvuttra

Si no acude a una visita para recibir la inyección de Amvuttra, contacte con su médico, farmacéutico o enfermero lo antes posible para concertar una cita para que le administren la inyección omitida.

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

4. Posibles eventos 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:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Dolor en las articulaciones
- Dolor en brazos y piernas

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Falta de aliento
- Enrojecimiento, dolor, picor, cardenales o calor en el lugar de inyección
- Análisis de sangre que muestran aumentos en una enzima hepática llamada fosfatasa alcalina

Reporte de eventos adversos

Si tiene algún evento adverso, hable con su médico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto. También puede informar los efectos secundarios directamente a través de la Página Web de la ANMAT <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Por cualquier información o comunicación contactarse al +54 011 4709-9020 o vía e-mail a: farmacovigilancia@celnova.com.

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 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. Su profesional sanitario se deshará de los medicamentos que ya no se utilicen. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. 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 de Amvuttra 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.

PRESENTACIÓN

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

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

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°

**ELABORADOR Y ACONDICIONADOR PRIMARIO: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH
& CO.KG.**, Schuetzenstrasse 87 y 99-101, 88212 Ravensburg, Alemania.

ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: SHARP PACKAGING SERVICES, LLC., 7451
Keebler Way, Allentown, PA 18106, Estados Unidos de América.

**IMPORTADOR, DISTRIBUIDOR Y ACONDICIONADOR SECUNDARIO ALTERNATIVO:
CELNOVA ARGENTINA S.A.**, Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos
Aires, Argentina. Tel. (011) 4709-9020. Bajo Licencia de **ALNYLAM SWITZERLAND
GMBH.**

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

Lote:

Vencimiento:

Fecha de última revisión:



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

AMVUTTRA®

VUTRISIRÁN 25 MG

SOLUCIÓN INYECTABLE

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo	Cantidad y unidades	
	Contenido por volumen (mg/mL)	Contenido por jeringa (mg) ^b
Vutrisirán	50 mg vutrisirán (equivalente a 53 mg vutrisirán sódico)	25 mg patisirán (equivalente a 26.5 mg vutrisirán sódico)
Otros ingredientes	Cantidades y unidades	
	Contenido por volumen (mg/mL)	Contenido por jeringa (mg)
Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato	0.4	0,2
Fosfato disódico dihidrato	1.3	0,7
Cloruro de sodio	6.4	3,2
Agua para preparaciones inyectables	c.s.	c.s.
Ácido fosfórico ^a	c.s.	c.s.
Hidróxido de sodio ^a	c.s.	c.s.

^a Pueden añadirse según sea necesario para ajustar el pH.

^b Basado en una jeringa de un solo uso que contiene un contenido nominal de 0,5 mL

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: otros fármacos del sistema nervioso

Código ATC: N07XX18

INDICACIONES

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

Firmado digitalmente por: CICILIANI
Maria Laura
Fecha y hora: 29.11.2022 14:02:33

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

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 de tipo natural (TTR) y 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), el 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 TTR de tipo natural y de sus variantes.

Efectos farmacodinámicos

La TTR sérica media descendió 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.

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. Amvuttra redujo los niveles de vitamina A con reducciones máxima y mínima medias en estado estacionario del 70 % y 63 %, respectivamente (ver secciones Deficiencia de vitamina A en Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo e Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Amvuttra se estudió en un estudio clínico internacional, aleatorizado y abierto (HELIOS-A) en pacientes adultos con amiloidosis ATTRh con polineuropatía. 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 amiloidosis ATTRh con polineuropatía. 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 (ambulaci3n 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 ambulaci3n; 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 clasificaci3n de la New York Heart Association (NYHA). El 33 % de los pacientes cumplían los criterios predefinidos de afectaci3n cardíaca (grosor de la pared del ventrículo izquierdo al inicio ≥ 13 mm, sin antecedentes de hipertensi3n ni valvulopatía aórtica).

La variable principal de la eficacia fue el cambio desde el momento basal hasta el mes 18 en la Puntuaci3n de alteraci3n 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 conducci3n nerviosa y presi3n arterial postural, con puntuaciones situadas entre 0 y 304 puntos en las que una mayor puntuaci3n indica una mayor afectaci3n.

Se evaluó el cambio desde el momento basal hasta el mes 18 en la puntuaci3n 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 funci3n nerviosa de fibras pequeñas, fibras grandes y la funci3n neurovegetativa, los sntomas de polineuropatía y las actividades de la vida diaria, con puntuaciones totales situadas entre -4 y 136, en las que una mayor puntuaci3n 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 1 y figura 1) medidas desde el momento basal hasta los meses 9 y 18, en comparaci3n con el grupo de placebo externo del estudio APOLLO (todos $p < 0,0001$).

El promedio de reducci3n 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 reducci3n 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 1: Resumen de los resultados de eficacia clínica del estudio HELIOS-A

Variable ^a	Momento basal, media (DE)		Cambio desde el momento basal a los 18 meses, media de MC (EEM)		Amvuttra-Placebo ^b Diferencia entre los tratamientos, media de MC (IC 95 %)	Valor de <i>p</i>
	Amvuttra N = 122	Placebo ^b N = 77	Amvuttra	Placebo ^b		
<i>Mes 9</i>						
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
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)	<i>p</i> < 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)	<i>p</i> < 0,0001
<i>Mes 18</i>						
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
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)	<i>p</i> < 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)	<i>p</i> < 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)	<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 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.

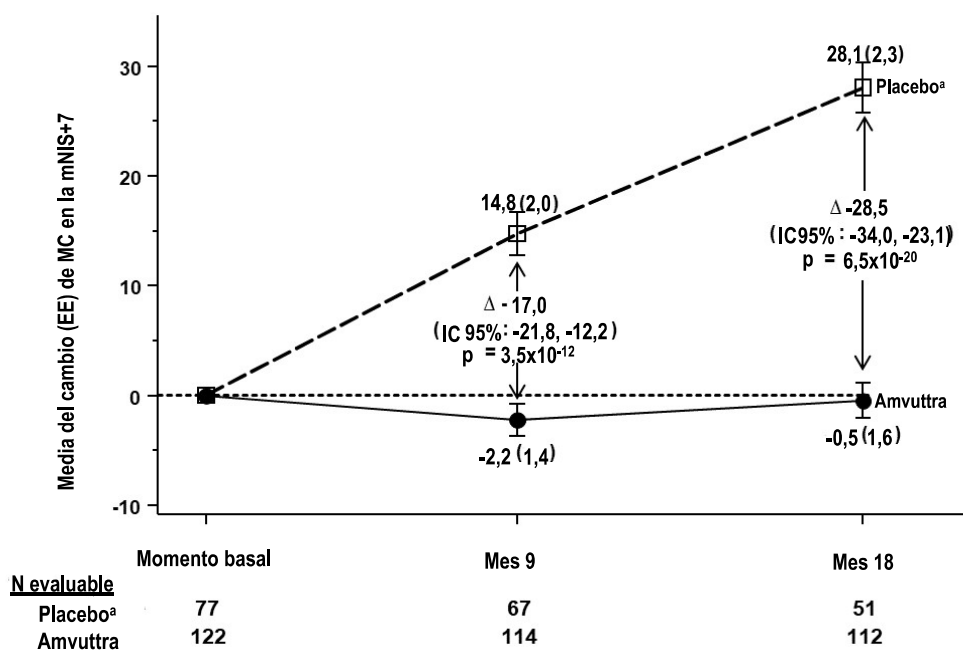
^c Un número más bajo indica un deterioro menor/menos síntomas.

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

^e IMCm: índice de masa corporal (IMC; kg/m²) 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 péptido 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.

A pesar de los valores observados de NT-proBNP y del grosor de la pared del VI, todavía no se ha confirmado un beneficio clínico con respecto a la miocardiopatía.

Propiedades Farmacocinéticas

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

Absorción

Tras la administración por vía subcutánea, vutrisirán se absorbe rápidamente, con un tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($t_{m\acute{a}x}$) 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 ($C_{m\acute{a}x}$) 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 $\mu\text{g/ml}$ (64,3 %) y 0,80 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (35,0 %), respectivamente. No hubo acumulación plasmática del 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 del vutrisirán fue dependiente de la dosis y disminuyó a medida que las concentraciones de vutrisirán aumentaron (del 78 % a 0,5 $\mu\text{g/ml}$ al 19 % a 50 $\mu\text{g/ml}$). La estimación poblacional del volumen de distribución aparente en el compartimento central (V_d/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 el vutrisirán se distribuye principalmente en el hígado.

Biotransformación

El 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 el 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 del 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 el vutrisirán.

Linealidad/No linealidad

Con la administración de dosis únicas en el intervalo de 5 a 300 mg por vía subcutánea, la $C_{m\acute{a}x}$ del 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 ($AUC_{\acute{u}lt}$) fueron levemente supraproporcionales 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. No se observaron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos del equilibrio dinámico o la reducción de la TTR entre los pacientes < 65 años y ≥ 65 años.

Insuficiencia hepática

Los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos poblacionales indicaron no impacto de la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $\leq 1 \times$ LSN y AST $> 1 \times$ LSN o bilirrubina total de $> 1,0$ a $1,5 \times$ LSN y cualquier valor de AST) 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 moderada o grave.

Insuficiencia renal

Los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos poblacionales indicaron no impacto de la insuficiencia renal leve o moderada (VFGe de ≥ 30 a < 90 ml/min/ $1,73$ m²) 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.

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 del 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

El vutrisirán no presentó potencial genotóxico *in vitro* ni *in vivo*. No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

Toxicidad para la reproducción

El 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 del 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 del 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 1900 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.

POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO 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.

Posología

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 Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

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.

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 Propiedades Farmacocinéticas en Propiedades Farmacológicas).

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 $1,5$ x LSN y cualquier valor de AST). El vutrisirán no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave y solo se debe utilizar en estos pacientes si el beneficio clínico previsto supera el riesgo potencial (ver sección Propiedades Farmacocinéticas en Propiedades Farmacológicas).

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 m²). El 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 Propiedades Farmacocinéticas en Propiedades Farmacológicas).

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. La administración de Amvuttra la debe realizar un profesional sanitario.

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 heladera.

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Composición Cualitativa y Cuantitativa.

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 Propiedades Farmacodinámicas en Propiedades Farmacológicas). 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 Fertilidad, embarazo y lactancia en Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo). 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 Fertilidad, embarazo y lactancia en Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo). 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 está "exento de sodio".

Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

No se han realizado estudios clínicos de interacciones. No se espera que el 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.

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 Deficiencia de vitamina A en Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo). 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 Datos preclínicos sobre seguridad en Propiedades Farmacológicas). 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 Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo) 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 Datos preclínicos sobre seguridad en Propiedades Farmacológicas).

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 Datos preclínicos sobre seguridad en Propiedades Farmacológicas).

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.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Durante el periodo de tratamiento de 18 meses de HELIOS-A, las reacciones adversas más frecuentes notificadas en los pacientes tratados con Amvuttra fueron dolor en una extremidad (15 %) y artralgia (11 %).

Lista tabulada de reacciones adversas

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 las categorías siguientes:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas con Amvuttra

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea ^a	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuentes
	Dolor en una extremidad	Muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en la zona de inyección ^b	Frecuentes
Exploraciones complementarias	Fosfatasa alcalina en sangre aumentada	Frecuentes
^a Incluye disnea, disnea de esfuerzo y disnea paroxística nocturna. ^b 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

Inmunogenicidad

Durante el periodo de tratamiento de 18 meses de HELIOS-A, 4 (3,3%) pacientes tratados con Amvuttra presentaron anticuerpos antifármaco (AAF). 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 del 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 Farmacovigilancia de ANMAT a través de <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Por cualquier información o comunicación contactarse al +54 011 4709-9020 o vía e-mail a: farmacovigilancia@celnova.com.

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. ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

Incompatibilidades

En ausencia de cualquier otro estudio de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

PRESENTACIÓN

Amvuttra está disponible en envases que contienen una jeringa precargada para un solo uso. Jeringa precargada (vidrio de tipo I) con aguja de acero inoxidable de calibre 29 g con un protector de aguja.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°

ELABORADOR Y ACONDICIONADOR PRIMARIO: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO. KG,
Schuetzenstrasse 87 y 99-101, 88212 Ravensburg, Alemania.

ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: SHARP PACKAGING SERVICES, LLC., 7451 Keebler Way,
Allentown, PA 18106, Estados Unidos de América.

IMPORTADOR, DISTRIBUIDOR Y ACONDICIONADOR SECUNDARIO ALTERNATIVO: CELNOVA ARGENTINA S.A., Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (011) 4709-9020. Bajo Licencia de **ALNYLAM SWITZERLAND GMBH.**

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

Lote:

Vencimiento:

Fecha de última revisión:

GUÍA PARA LA ADMINISTRACIÓN

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Amvuttra 25 mg solución inyectable en jeringa precargada vutrisirán

Posología y forma de administración

El tratamiento se deberá iniciar bajo la supervisión de un médico familiarizado con el manejo de la amiloidosis.

Posología

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

Dosis omitida

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

Forma de administración

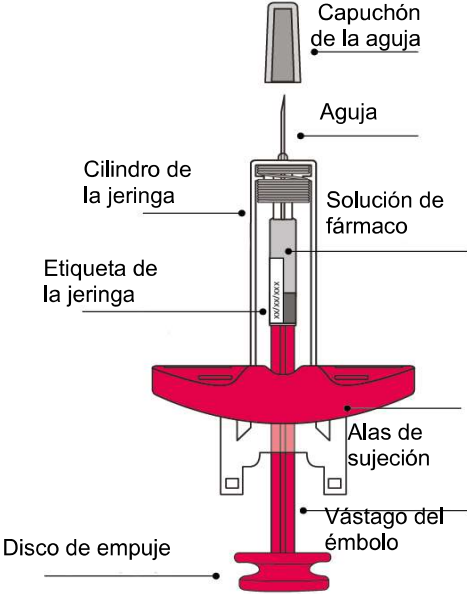
Amvuttra es solo para uso por vía subcutánea y debe ser administrado por un profesional sanitario.

Antes de la administración, deje la caja a temperatura ambiente durante unos 30 minutos para que Amvuttra se atempere, si se conserva en heladera.

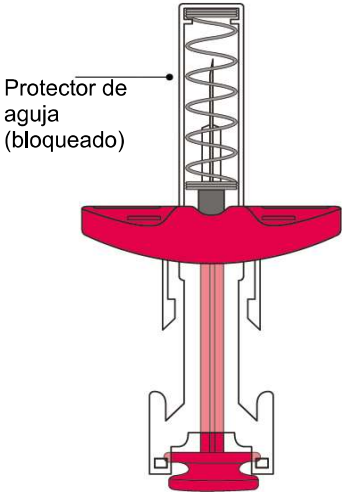
- La inyección subcutánea se debe administrar en uno de los lugares siguientes: el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. No se debe administrar la inyección en tejido cicatricial ni en zonas enrojecidas, inflamadas o hinchadas.
- Si se inyecta en el abdomen, se debe evitar la zona alrededor del ombligo.
- Cada dosis de 25 mg se administra utilizando una sola jeringa precargada. Cada jeringa precargada es para un solo uso.

Aspecto de la jeringa antes y después de usarla:

Antes de usarla



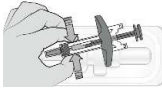
Después de usarla



1. Prepare la jeringa

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

Saque la jeringa del envase sujetándola por el cilindro.



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

Amvuttra es una solución estéril, sin conservantes, transparente y de incolora a amarilla. Haga una inspección visual de la solución. **No** utilice la solución si contiene partículas, está turbia o ha cambiado de color.

Compruebe:

- Que la jeringa no está dañada, con grietas o fugas.
- Que el capuchón de la aguja está acoplado a la jeringa.
- La fecha de caducidad en la etiqueta de la jeringa.

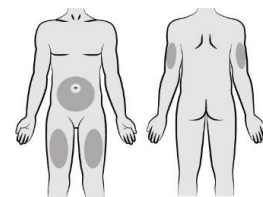
No utilice la jeringa si detecta algún problema durante la inspección.

2. Elija el lugar de inyección

Elija un lugar de inyección de entre las zonas siguientes: el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo.

Evite:

- La zona alrededor del ombligo
- Tejido cicatricial o zonas enrojecidas, inflamadas o hinchadas.



Limpie el lugar de inyección elegido.

3. Prepare la inyección

Sujete el cilindro de la jeringa con una mano. Tire del capuchón de la aguja hacia arriba con la otra mano para retirarlo y deséchelo inmediatamente. Es normal ver una gota de líquido en la punta de la aguja.

No toque la aguja y no deje que la aguja entre en contacto con ninguna superficie.

No vuelva a poner el capuchón en la jeringa.

No utilice la jeringa si se le ha caído.



4. Administre la inyección

Pellizque suavemente la zona de la piel limpia.

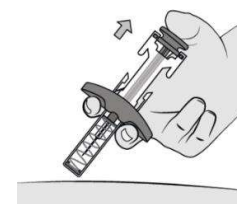
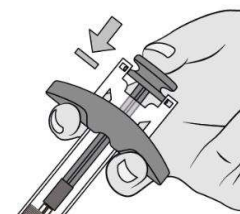
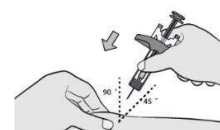
Introduzca la aguja por completo en la piel pellizcada a un ángulo de 45-90°.

Inyecte todo el medicamento.

Empuje el vástago del émbolo hasta el fondo para administrar la dosis y activar el protector de la aguja.

Suelte el vástago del émbolo para que el protector de la aguja la cubra.

No impida que el vástago del émbolo se mueva.



5. Deseche la jeringa

Deseche inmediatamente la jeringa usada en un recipiente para objetos cortopunzantes.

**PROYECTO DE ROTULO
(ETIQUETA JERINGA)**

**AMVUTTRA®
VUTRISIRÁN 25 MG
SOLUCIÓN INYECTABLE**

**SC
0,5 mL**

**Certificado N°
CELNOVA ARGENTINA S.A.**

Lote:

Vencimiento:



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Firmado digitalmente por: CICILIANI
Maria Laura
Fecha y hora: 06.06.2023 10:39:19

Buenos Aires, 26 DE JULIO DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 5990

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59901

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: ALNYLAM SWITZERLAND GMBH

Representante en el país: CELNOVA ARGENTINA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7467

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: AMVUTTRA®

Nombre Genérico (IFA/s): VUTRISIRAN

Concentración: 25 mg

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

VUTRISIRAN 25 mg COMO VUTRISIRAN SODICO 26,5 mg

Excipiente (s)

FOSFATO DISODICO DIHIDRATADO 0,7 mg
 CLORURO DE SODIO 3,2 mg
 ACIDO FOSFORICO (para ajuste de pH)
 DIHIDROGENOFOSFATO DE SODIO DIHIDRATADO 0,2 mg
 AGUA PARA INYECTABLE CSP 0,5 ml
 HIDROXIDO DE SODIO (para ajuste de pH)

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: JERINGA PRELLENADA VIDRIO (I)

Contenido por envase primario: JERINGA PRELLENADA (VIDRIO DE TIPO I) CON AGUJA DE ACERO INOXIDABLE DE CALIBRE 29 G CON UN PROTECTOR DE AGUJA.

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 1 JERINGA PRELLENADA (VIDRIO DE TIPO I) CON AGUJA DE ACERO INOXIDABLE DE CALIBRE 29 G CON UN PROTECTOR DE AGUJA

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 2º C hasta 30º C

Otras condiciones de conservación: NO CONGELAR

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: N07XX

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: otros fármacos del sistema nervioso

Vía/s de administración: SUBCUTANEA

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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO. KG	SCHUETZENSTRASSE 87 AND 99-101, 88212 RAVENSBURG		ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO. KG	SCHUETZENSTRASSE 87 AND 99-101, 88212 RAVENSBURG		ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CELNOVA ARGENTINA S.A.	TALCAHUANO 461/63	VILLA MARTELLI - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
SHARP PACKAGING SERVICES, LLC	7451 KEEBLER WAY, ALLENTOWN, PA 18106		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

d)Control de calidad:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
CELNOVA ARGENTINA S.A	DI-2018-398-APN-ANMAT#MS	TALCAHUANO 461/463	VILLA MARTELLI - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de origen: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de procedencia del producto: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA) - ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000777-22-1



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932