

AMVUTTRA® (vutrisiran) puede ayudarle a

PONER LOS MOMENTOS DE LA VIDA A SU ALCANCE

AMVUTTRA es la primera y única inyección administrada 4 veces al año para tratar la polineuropatía de la amiloidosis hereditaria por ATTR (hATTR) en adultos

Representación de un paciente.

En un estudio de 18 meses de duración, los pacientes que recibieron AMVUTTRA mejoraron de forma significativa la función nerviosa y la calidad de vida en comparación con los pacientes que recibieron placebo en un estudio similar.



Calma los síntomas de la polineuropatía



Produce un knockdown rápido de la TTR



Dosificación una vez cada 3 meses por un profesional de atención médica

Información importante de seguridad

¿Qué es lo más importante que debo saber sobre AMVUTTRA?

AMVUTTRA puede causar lo siguiente:

- **Niveles bajos de vitamina A**

El tratamiento con AMVUTTRA reduce la cantidad de vitamina A en la sangre. Su médico le indicará que tome un suplemento de vitamina A todos los días. No debe tomar más de la cantidad de vitamina A recomendada por su médico. (Continúa en la página 5)

Consulte la [Información importante de seguridad adicional](#) en la página 16 y la [Información de prescripción](#) completa.

La amiloidosis hATTR es una afección rara y rápidamente progresiva

La amiloidosis hATTR es causada por una variante, o cambio, en el gen de la transtiretina (TTR)



Viene de familia

- Si un progenitor tiene amiloidosis hATTR, **cada hijo tendrá una probabilidad del 50 %** de heredar la variante genética que causa la afección
- Un miembro de la familia puede heredar la variante del gen de la TTR, pero esto no significa necesariamente que vaya a desarrollar la amiloidosis hATTR
- La edad en que los síntomas suelen aparecer oscila entre **mediados de los 20 y mediados de los 60 años**



Difícil de reconocer

- La amiloidosis hATTR a menudo se diagnostica erróneamente porque sus síntomas se asemejan a los de otras afecciones
- Si su médico sospecha que usted tiene amiloidosis hATTR, puede solicitar más pruebas para hacer un diagnóstico. Algunas pruebas frecuentes incluyen las siguientes^a:
 - Pruebas genéticas
 - Biopsia de tejido

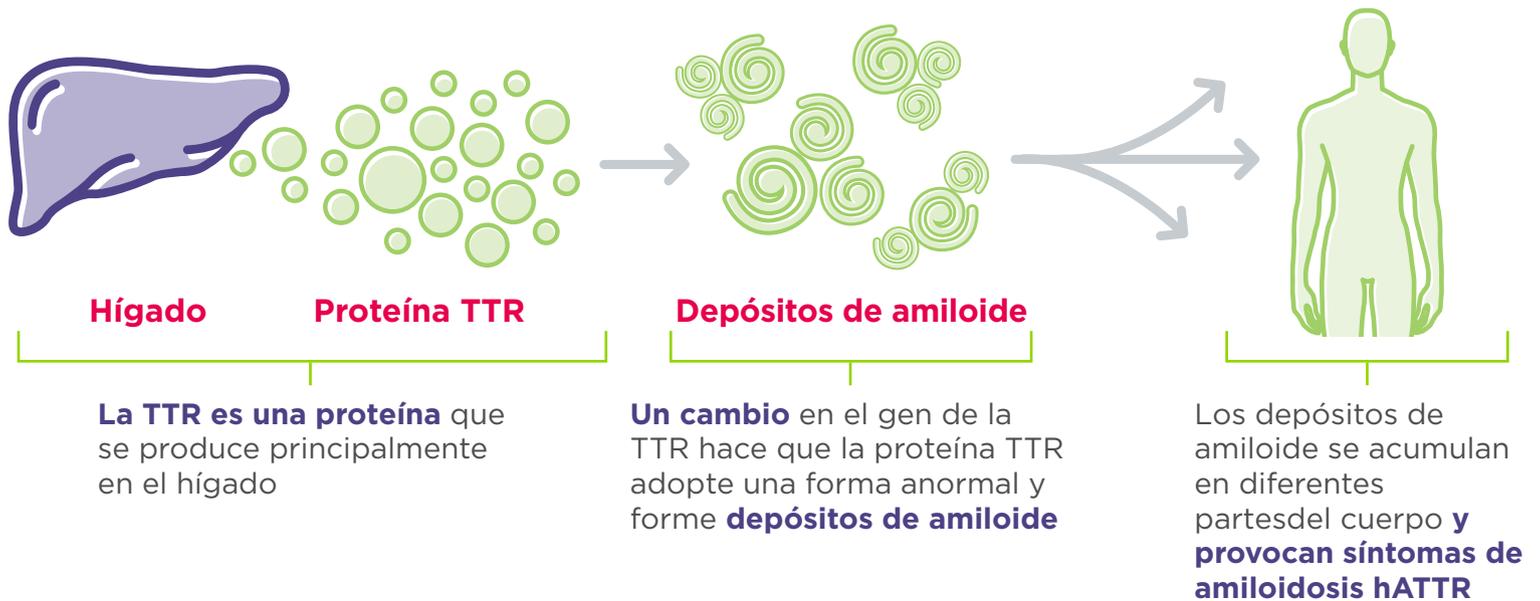
^aEsta no es una lista completa de las pruebas que pueden ayudar a diagnosticar la amiloidosis hATTR.



Recibir un diagnóstico de amiloidosis hATTR

- Puede ser difícil aceptar un diagnóstico de amiloidosis hATTR, y es posible que tenga preguntas sobre la enfermedad
- Es importante que sepa que no está solo. Hay recursos disponibles para ayudarle a comprender su diagnóstico

Cómo se desarrolla la amiloidosis hATTR



Hable con su médico si cree que está experimentando síntomas de amiloidosis hATTR.

Síntomas de la amiloidosis hATTR

La amiloidosis hATTR puede causar síntomas que afectan a varias partes del cuerpo, como los nervios, el corazón y el sistema digestivo, que pueden empeorar rápidamente si no se tratan.

El daño nervioso que afecta la sensación, el movimiento, la fuerza, el sistema digestivo y otras funciones corporales puede denominarse **polineuropatía** y puede causar lo siguiente:

Síntomas relacionados con los nervios en manos y pies, brazos y piernas:

- Ardor
- Síndrome del túnel carpiano
- Disminución de los reflejos
- Dificultad para caminar
- Pérdida de sensibilidad a la temperatura
- Hormigueo y/o entumecimiento
- Debilidad



Síntomas relacionados con el sistema digestivo:

- Diarrea
- Sensación de saciedad rápida
- Náuseas
- Estreñimiento grave
- Pérdida de peso involuntaria
- Vómitos



Síntomas adicionales:

- Sudoración anormal
- Dificultad para orinar
- Mareo al ponerse de pie
- Infecciones de las vías urinarias recurrentes
- Disfunción sexual



Otros síntomas de la amiloidosis hATTR incluyen los siguientes:

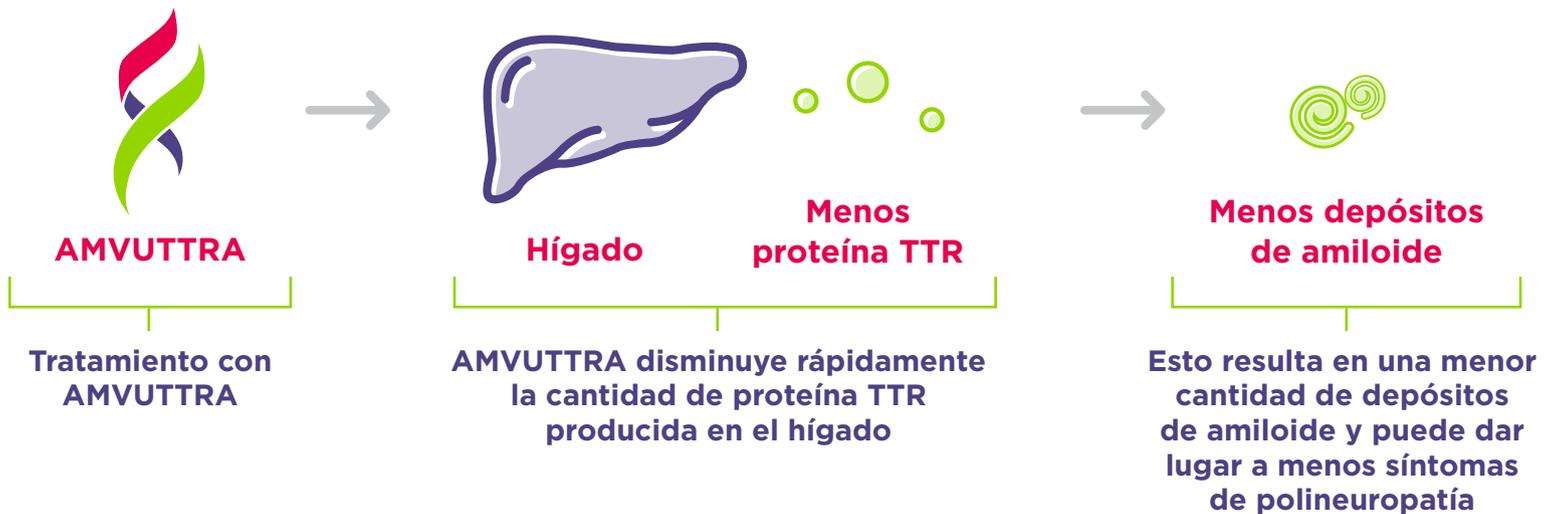
- Visión borrosa o con manchas
- Moscas volantes
- Glaucoma
- Disfunción renal
- Insuficiencia cardíaca y otros síntomas cardíacos, como los siguientes:
 - Ritmo cardíaco anormal (fibrilación auricular)
 - Fatiga
 - Hinchazón de las piernas (edema)
 - Palpitaciones
 - Falta de aliento

Esta no es una lista completa de los síntomas que pueden experimentarse con la amiloidosis hATTR.

AMVUTTRA® (vutrisiran) no trata todos los síntomas de la amiloidosis hATTR.

AMVUTTRA® produce un knockdown rápido de la TTR

AMVUTTRA trabaja con el sistema natural de su cuerpo para producir un knockdown rápido de la TTR. Disminuye la cantidad de proteína TTR producida en el hígado, lo que hace que se formen menos depósitos amiloides perjudiciales.



AMVUTTRA comienza a reducir la proteína TTR luego de la primera dosis, lo que perdura con el tratamiento continuado. La proteína TTR se redujo una media del 88 % durante 18 meses en un estudio clínico de adultos tratados con AMVUTTRA.

Información importante de seguridad

¿Qué es lo más importante que debo saber sobre AMVUTTRA?

AMVUTTRA puede causar lo siguiente:

- **Niveles bajos de vitamina A (cont.)**

Los niveles bajos de vitamina A pueden afectar la visión. Si tiene problemas de visión (p. ej., ceguera nocturna) mientras recibe AMVUTTRA, hable con su médico. Es posible que su médico lo derive a un especialista de ojos.

Consulte la [Información importante de seguridad](#) adicional en la página 16 y la [Información de prescripción](#) completa.



“Con esta enfermedad, definitivamente se necesita un enfoque holístico y de equipo para poder ver el cuadro completo”.

—AL, tratado con AMVUTTRA® (vutrisiran), y DEBORAH, su esposa y cuidadora

Consulte la [Información importante de seguridad](#) en la página 16 y la [Información de prescripción](#) completa.

Cómo se estudió AMVUTTRA®

La seguridad y la eficacia de AMVUTTRA se evaluaron en un estudio de 18 meses en 164 pacientes adultos con polineuropatía causada por amiloidosis hATTR.

El estudio clínico de AMVUTTRA se centró en los cambios en la **función nerviosa** y en la **calidad de vida**.

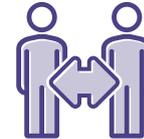
También se evaluaron los efectos de AMVUTTRA en otros aspectos de la enfermedad, incluida la **velocidad de marcha**, la **salud nutricional** y la **capacidad para realizar actividades de la vida diaria**.



La eficacia de AMVUTTRA se evaluó mediante múltiples evaluaciones



Estas evaluaciones se realizaron a los 9 meses y nuevamente a los 18 meses



La eficacia se determinó al comparar los resultados de los siguientes grupos de pacientes con polineuropatía causada por amiloidosis hATTR:

- Pacientes tratados con AMVUTTRA
- Pacientes de un estudio similar que recibieron un placebo^a

^aPlacebo: tratamiento sin ningún medicamento activo.

Información importante de seguridad

¿Cuáles son los efectos secundarios frecuentes de AMVUTTRA?

Los efectos secundarios más frecuentes de AMVUTTRA son dolor en los brazos o las piernas, dolor en las articulaciones (artralgia), falta de aliento (disnea) y niveles bajos de vitamina A.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de AMVUTTRA. Hable con su médico sobre los efectos secundarios que experimente. Se le recomienda informar los efectos secundarios negativos de los fármacos recetados a la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los EE. UU. Visite www.fda.gov/medwatch o llame al 1-800-FDA-1088.

Consulte la **Información importante de seguridad** adicional en la página 16 y la **Información de prescripción** completa.

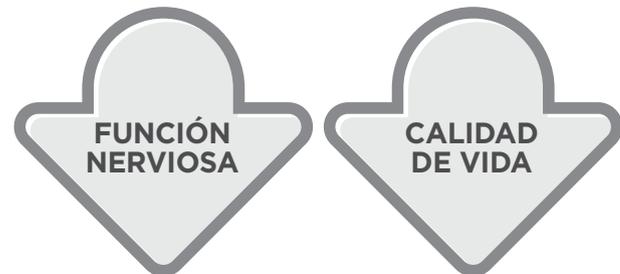
AMVUTTRA[®] actúa calmando los síntomas de la polineuropatía

Los pacientes tratados con AMVUTTRA mostraron una mejora significativa en la función nerviosa y la calidad de vida a los 9 meses, y continuaron mejorando durante los 18 meses del estudio clínico, en comparación con aquellos que recibieron placebo en un estudio similar.

AMVUTTRA mejoró de forma significativa la función nerviosa y la calidad de vida



Los pacientes que recibieron placebo empeoraron



La función nerviosa se evaluó mediante una escala llamada mNIS+7, que midió la fuerza y la sensación en las manos, los pies, los brazos y las piernas; los reflejos; y la presión arterial al ponerse de pie.



La calidad de vida se evaluó mediante el cuestionario QoL-DN de Norfolk, que planteó a los pacientes preguntas sobre la gravedad de sus síntomas de polineuropatía, la frecuencia con que los experimentaban y el impacto que creían que estos tenían en su vida cotidiana.

Consulte la [Información importante de seguridad](#) en la página 16 y la [Información de prescripción](#) completa.



“Después de hablarlo con mi médico, pensé que AMVUTTRA sería el mejor tratamiento para mí”.

—STEVE, tratado con AMVUTTRA® (vutrisiran)

Información importante de seguridad

¿Qué es lo más importante que debo saber sobre AMVUTTRA?

AMVUTTRA puede causar lo siguiente:

- **Niveles bajos de vitamina A**

El tratamiento con AMVUTTRA reduce la cantidad de vitamina A en la sangre. Su médico le indicará que tome un suplemento de vitamina A todos los días. No debe tomar más de la cantidad de vitamina A recomendada por su médico. (Continúa en la página 11)

Consulte la [Información importante de seguridad](#) adicional en la página 16 y la [Información de prescripción](#) completa.



“Mi lucha por obtener el diagnóstico correcto fue una forma de mostrar a mis seres queridos y a la comunidad la importancia de ser un defensor de uno mismo y de la propia salud”.

—JOHN, tratado con AMVUTTRA® (vutrisiran)

Consulte la [Información importante de seguridad](#) en la página 16 y la [Información de prescripción](#) completa.

Los pacientes siguieron mejorando durante el tratamiento

Se evaluaron los resultados del estudio^a para determinar cuántos pacientes recuperaron parte de la función nerviosa o informaron una mejor calidad de vida desde el inicio del tratamiento.

A LOS 18 MESES:

El 48 % de los pacientes tratados con AMVUTTRA[®] **recuperaron parte de la función nerviosa** desde el inicio del tratamiento, en comparación con el **4 % de los que recibieron placebo**

- En el caso de los pacientes que recibieron AMVUTTRA y no recuperaron parte de la función nerviosa, la progresión de su neuropatía fue más lenta, en comparación con aquellos que recibieron placebo

El 57 % de los pacientes tratados con AMVUTTRA **informaron una mejor calidad de vida** desde el inicio del tratamiento, en comparación con el **10 % de los que recibieron placebo**

^aTotal de pacientes en el estudio de 18 meses: 164.

Pregúntele a su médico si AMVUTTRA es adecuado para usted.

Información importante de seguridad

¿Qué es lo más importante que debo saber sobre AMVUTTRA?

AMVUTTRA puede causar lo siguiente:

- **Niveles bajos de vitamina A (cont.)**

Los niveles bajos de vitamina A pueden afectar la visión. Si tiene problemas de visión (p. ej., ceguera nocturna) mientras recibe AMVUTTRA, hable con su médico. Es posible que su médico lo derive a un especialista de ojos.

Consulte la [Información importante de seguridad](#) adicional en la página 16 y la [Información de prescripción](#) completa.

Otras mejoras que experimentaron los pacientes

También se evaluaron los efectos de AMVUTTRA[®] en otros aspectos de la enfermedad, incluida la **velocidad de marcha, la salud nutricional y la capacidad para realizar actividades de la vida diaria**, a los 18 meses y se compararon con los efectos del placebo en un estudio similar.

En comparación con los pacientes que recibieron placebo, los pacientes tratados con AMVUTTRA:



MANTUVIERON UNA MEJOR VELOCIDAD AL CAMINAR

- Evaluados mediante la prueba de marcha de 10 metros, una medición cronometrada de la velocidad de marcha a lo largo de 10 metros de un paciente



MEJORARON LA SALUD NUTRICIONAL DESPUÉS DE 1 DOSIS

- Evaluados mediante el índice de masa corporal modificado, una evaluación de la estatura, el peso y el equilibrio de los líquidos en el cuerpo, y se mantuvo con una dosificación continuada a los 18 meses



ERAN MÁS CAPACES DE REALIZAR ACTIVIDADES DIARIAS FRECUENTES

- Evaluados mediante un cuestionario llamado R-ODS para evaluar la capacidad de realizar actividades
- Las actividades diarias frecuentes incluyeron:



Ducharse



Cepillarse los
dientes



Vestir la
parte superior
del cuerpo



Ir de
compras



Lavar
los platos



Subir un tramo
de escaleras

Consulte la [Información importante de seguridad](#) en la página 16 y la [Información de prescripción](#) completa.



“Me gustaría que otros pacientes que luchan contra esta enfermedad supieran que no tienen por qué dejar que les defina”.

—KELLY, tratada con AMVUTTRA® (vutrisiran)

Información importante de seguridad

¿Cuáles son los efectos secundarios frecuentes de AMVUTTRA?

Los efectos secundarios más frecuentes de AMVUTTRA son dolor en brazos o piernas, dolor en las articulaciones (artralgia), falta de aliento (disnea) y niveles bajos de vitamina A.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de AMVUTTRA. Hable con su médico sobre los efectos secundarios que experimente. Se le recomienda informar los efectos secundarios negativos de los fármacos recetados a la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los EE. UU. Visite www.fda.gov/medwatch o llame al 1-800-FDA-1088.

Consulte la [Información importante de seguridad](#) adicional en la página 16 y la [Información de prescripción](#) completa.

Efectos secundarios posibles

- Los efectos secundarios más frecuentes en pacientes tratados con AMVUTTRA[®] durante el estudio clínico fueron dolor en los brazos o las piernas (15 %), dolor en las articulaciones (11 %), falta de aliento (7 %) y niveles bajos de vitamina A (7 %)
- Las reacciones en el lugar de inyección fueron de gravedad leve, disminuyeron con el tiempo y se produjeron en 5 pacientes (4 %)

Hable con su médico si tiene alguna pregunta sobre el tratamiento con AMVUTTRA.

Información importante de seguridad

¿Qué es lo más importante que debo saber sobre AMVUTTRA?

AMVUTTRA puede causar lo siguiente:

- **Niveles bajos de vitamina A**
El tratamiento con AMVUTTRA reduce la cantidad de vitamina A en la sangre. Su médico le indicará que tome un suplemento de vitamina A todos los días. No debe tomar más de la cantidad de vitamina A recomendada por su médico. (Continúa en la contraportada)

Consulte la [Información importante de seguridad](#) adicional en la página 16 y la [Información de prescripción](#) completa.

Dosificación únicamente 4 veces al año por un profesional de atención médica



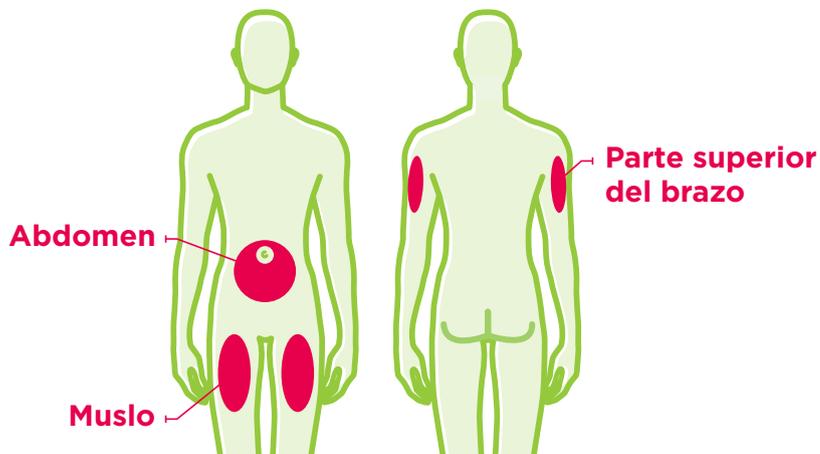
Recibir AMVUTTRA[®]

- AMVUTTRA se administra como inyección subcutánea una vez cada 3 meses
- Las inyecciones subcutáneas se administran debajo de la piel, y el proceso puede tardar unos minutos

Opciones de lugares de tratamiento

- Puede colaborar con su médico para elegir el lugar donde recibirá AMVUTTRA: el consultorio de su médico, una clínica local o su propio domicilio (dependiendo del seguro)

AMVUTTRA puede administrarse en las siguientes áreas del cuerpo:



Con el tratamiento con AMVUTTRA, no son necesarias premedicaciones ni monitoreos de laboratorio.

Consulte la [Información importante de seguridad](#) en la página 16 y la [Información de prescripción](#) completa.

Indicación e Información importante de seguridad

Indicación

¿Qué es AMVUTTRA® (vutrisiran)?

AMVUTTRA es un medicamento recetado que trata la polineuropatía causada por una enfermedad llamada amiloidosis hereditaria por transtiretina (amiloidosis hATTR). AMVUTTRA se usa únicamente en adultos.

Información importante de seguridad

¿Qué es lo más importante que debo saber sobre AMVUTTRA?

AMVUTTRA puede causar lo siguiente:

- **Niveles bajos de vitamina A**

El tratamiento con AMVUTTRA reduce la cantidad de vitamina A en la sangre. Su médico le indicará que tome un suplemento de vitamina A todos los días. No debe tomar más de la cantidad de vitamina A recomendada por su médico.

Los niveles bajos de vitamina A pueden afectar la visión. Si tiene problemas de visión (p. ej., ceguera nocturna) mientras recibe AMVUTTRA, hable con su médico. Es posible que su médico lo derive a un especialista de ojos.

¿Cuáles son los efectos secundarios frecuentes de AMVUTTRA?

Los efectos secundarios más frecuentes de AMVUTTRA son dolor en los brazos o las piernas, dolor en las articulaciones (artralgia), falta de aliento (disnea) y niveles bajos de vitamina A.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de AMVUTTRA. Hable con su médico sobre los efectos secundarios que experimente. Se le recomienda informar los efectos secundarios negativos de los fármacos recetados a la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los EE. UU. Visite www.fda.gov/medwatch o llame al 1-800-FDA-1088.

Para obtener información adicional sobre AMVUTTRA, consulte la [Información de prescripción](#) completa.

Apoyo y recursos

Póngase en contacto con un educador de Alnylam



Un enlace de educación para pacientes (Patient Education Liaison, PEL) de Alnylam puede proporcionar educación para ayudarlos a usted y a su familia a comprender mejor la enfermedad y responder sus preguntas sobre AMVUTTRA®.

Los PEL de Alnylam no ofrecen asesoramiento médico. Consulte a su médico si tiene dudas específicas.

Visite www.amvuttraPEL.com para ponerse en contacto con un educador de Alnylam

Obtenga servicios de apoyo al paciente a través de Alnylam Assist®



Alnylam Assist es un programa de apoyo al paciente diseñado para ayudarle a iniciar el tratamiento, comprender la cobertura de su seguro, determinar si reúne los requisitos para recibir asistencia financiera y proporcionarle a usted y a su familia servicios de apoyo continuo en su viaje de tratamiento con AMVUTTRA.

Un gestor de casos de Alnylam trabajará con usted para iniciar el tratamiento con AMVUTTRA y mantener el acceso al mismo.

 **1-833-256-2748**
de lunes a viernes, de 8 A. M. A 6 P. M.

Los programas de ayuda financiera^a pueden incluir:

El programa de copago comercial Alnylam Assist^b cubre determinados gastos de desembolso para pacientes elegibles con seguro comercial.

El Programa Alnylam Assist de Asistencia al Paciente (PAP) proporciona AMVUTTRA sin costo alguno a los pacientes elegibles, principalmente a los no asegurados, que cumplan con los criterios financieros especificados.



Para obtener más información, visite www.AlnylamAssist.com.

^aLos pacientes deben cumplir con los criterios de elegibilidad especificados a fin de calificar para recibir asistencia. Alnylam se reserva el derecho de hacer determinaciones de elegibilidad y modificar o discontinuar cualquier programa en cualquier momento.

^bLos pacientes con Medicare, Medicaid u otro seguro patrocinado por el gobierno no son elegibles para el Programa de copago comercial Alnylam Assist. Los costos de bolsillo para la administración de AMVUTTRA no estarán cubiertos para los pacientes que residan donde esté prohibido por ley o donde esté, de otro modo, restringido.

AMVUTTRA® (VUTRISIRAN) ES LA PRIMERA Y ÚNICA INYECCIÓN ADMINISTRADA 4 VECES AL AÑO para tratar la polineuropatía de la amiloidosis hATTR en adultos



En un estudio de 18 meses de duración, los pacientes que recibieron AMVUTTRA mejoraron de forma significativa la función nerviosa y la calidad de vida en comparación con los pacientes que recibieron placebo en un estudio similar.



Calma los síntomas de la polineuropatía



Produce un knockdown rápido de la TTR



Dosificación una vez cada 3 meses por un profesional de atención médica

Más de 1000 pacientes adultos en los EE. UU. han elegido AMVUTTRA para tratar la polineuropatía causada por la amiloidosis hATTR*.

Obtenga más información en www.amvuttra.com

*A octubre de 2023

Información importante de seguridad

¿Qué es lo más importante que debo saber sobre AMVUTTRA?

AMVUTTRA puede causar lo siguiente:

- **Niveles bajos de vitamina A (cont.)**

Los niveles bajos de vitamina A pueden afectar la visión. Si tiene problemas de visión (p. ej., ceguera nocturna) mientras recibe AMVUTTRA, hable con su médico. Es posible que su médico lo derive a un especialista de ojos.

Consulte la [Información importante de seguridad adicional](#) en la página 16 y la [Información de prescripción](#) completa.



AMVUTTRA, Anylam Assist y sus logotipos asociados son marcas comerciales de Anylam Pharmaceuticals, Inc.
© 2024 Anylam Pharmaceuticals, Inc. Todos los derechos reservados.
AMV-USA-00451-V2



PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar AMVUTTRA™ de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de AMVUTTRA.

AMVUTTRA (vutrisiran) inyección, para uso subcutáneo
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2022

INDICACIONES Y USO

AMVUTTRA es ARN interferente pequeño dirigido a la transtiretina indicado para el tratamiento de la polineuropatía causada por amiloidosis hereditaria por transtiretina en adultos. (1)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- La dosificación recomendada de AMVUTTRA es de 25 mg administrados mediante inyección subcutánea una vez cada 3 meses. (2.1)
- AMVUTTRA es para uso subcutáneo únicamente y debe ser administrado por un profesional de atención médica. (2.2)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: 25 mg/0.5 ml en una jeringa precargada de dosis única. (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reducción de los niveles séricos de vitamina A y aporte complementario recomendado: Complemente con la cantidad diaria recomendada de vitamina A. Consulte a un oftalmólogo si se presentan síntomas oculares que sugieran deficiencia de vitamina A. (5.1)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) fueron dolor en la extremidad, artralgia, disnea y disminución de la vitamina A. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comunicarse con Alnylam Pharmaceuticals al 1-877-256-9526 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o visitar www.fda.gov/medwatch.

Consulte la sección 17 para ver la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE.

Revisado: 2/2023

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosificación Recomendada

2.2 Instrucciones de administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reducción de los niveles séricos de vitamina A y aporte complementario recomendado

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

6.2 Inmunogenicidad

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

8.6 Insuficiencia renal

8.7 Insuficiencia hepática

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

16.2 Almacenamiento y manipulación

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

*No se indican las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

AMVUTTRA está indicado para el tratamiento de la polineuropatía causada por amiloidosis hereditaria por transtiretina en adultos.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosificación recomendada

La dosificación recomendada de AMVUTTRA es de 25 mg administrados mediante inyección subcutánea una vez cada 3 meses [consulte [Dosificación y administración \(2.2\)](#)].

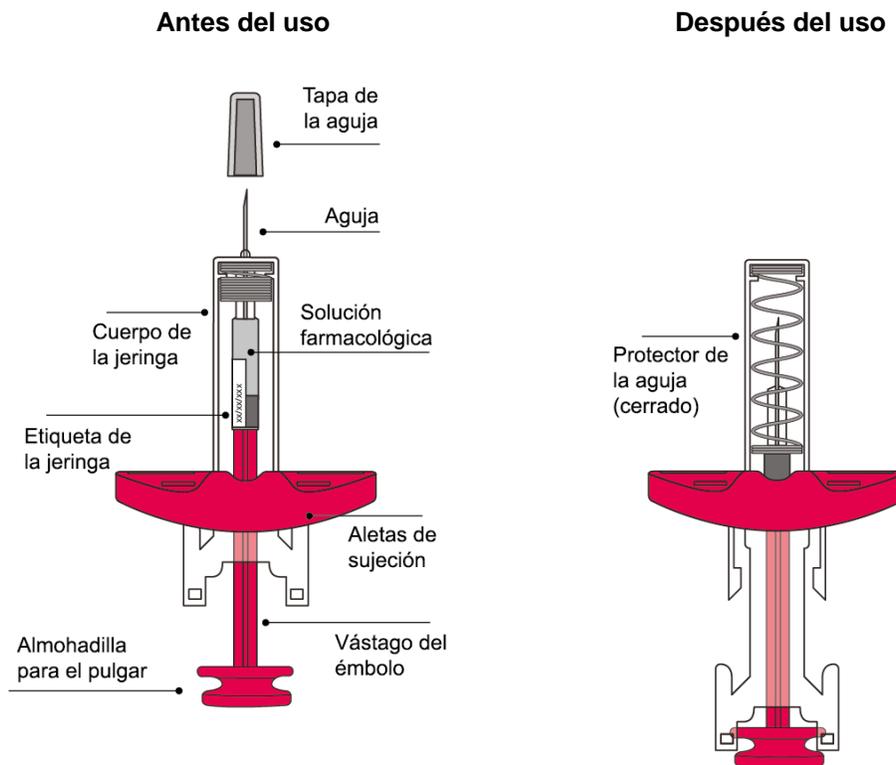
Dosis omitida

Si se omite una dosis, AMVUTTRA debe administrarse lo antes posible. Reanude la dosificación cada 3 meses a partir de la dosis administrada más recientemente.

2.2 Instrucciones de administración

AMVUTTRA es para uso subcutáneo únicamente y debe ser administrado por un profesional de atención médica.

Aspecto de la jeringa antes y después del uso



Preparación y administración

1. Prepare la jeringa

Si la jeringa se almacena en frío, deje que se entibie a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de usarla. Retire la jeringa del envase sujetando el cuerpo de la jeringa.

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

Inspeccione visualmente la solución del fármaco para detectar cambios de color y partículas antes de la administración. AMVUTTRA es una solución estéril, sin conservantes, transparente, de incolora a amarilla. **No use** el producto si contiene partículas o si está turbio o se observan cambios de color.

Verifique lo siguiente:

- Que la jeringa no esté dañada, como con grietas o filtraciones
- Que la tapa de la aguja esté colocada en la jeringa
- La fecha de vencimiento en la etiqueta de la jeringa

No use la jeringa si encuentra algún problema mientras verifica la jeringa.

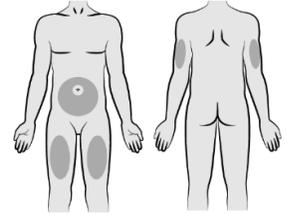
2. *Elija y prepare el lugar de inyección*

Elija un lugar de inyección en las siguientes áreas: abdomen, muslos o parte superior de los brazos.

Evite lo siguiente:

- El área de 5 cm alrededor del ombligo
- Tejido cicatricial o áreas enrojecidas, inflamadas o hinchadas

Limpie el lugar de inyección elegido.



3. *Prepare la jeringa para la inyección*

Sostenga el cuerpo de la jeringa con una mano. Tire de la tapa de la aguja con la otra mano y deséchela de inmediato. Es normal ver una gota de líquido en la punta de la aguja.

No toque la aguja ni permita que toque ninguna superficie.

No vuelva a tapar la jeringa.

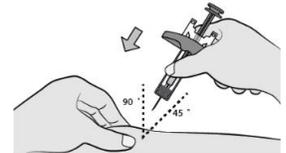
No use la jeringa si se cae.



4. *Aplique la inyección*

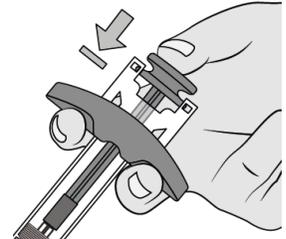
Pellizque la piel limpia.

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



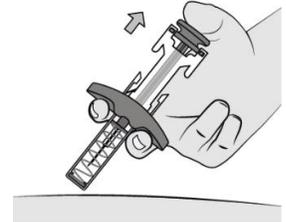
Injecte todo el medicamento.

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



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

No bloquee el movimiento del vástago del émbolo.



5. *Deseche la jeringa*

Deseche de inmediato la jeringa usada en un recipiente para objetos punzantes.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: 25 mg/0.5 ml de vutrisiran en forma de solución transparente, incolora a amarilla en una jeringa precargada de dosis única.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reducción de los niveles séricos de vitamina A y aporte complementario recomendado

El tratamiento con AMVUTTRA provoca una disminución de los niveles séricos de vitamina A [*consulte Reacciones adversas (6.1) y Farmacología clínica (12.2)*].

Se aconseja complementar la cantidad diaria recomendada de vitamina A para los pacientes que reciben AMVUTTRA. No se deben administrar dosis más altas que la cantidad diaria recomendada de vitamina A con el fin de lograr niveles séricos normales de vitamina A durante el tratamiento con AMVUTTRA, dado que los niveles séricos de vitamina A no reflejan el total de vitamina A en el cuerpo.

Se debe derivar a los pacientes a un oftalmólogo si presentan síntomas oculares que sugieran deficiencia de vitamina A (p. ej., ceguera nocturna).

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se analizan con mayor detalle en otras secciones de la ficha técnica:

- Reducción de los niveles séricos de vitamina A y aporte complementario recomendado [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de AMVUTTRA no se pueden comparar directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

En el estudio 1 [*consulte Estudios clínicos (14)*], un total de 122 pacientes con polineuropatía causada por amiloidosis hereditaria por transtiretina (amiloidosis hATTR) recibieron AMVUTTRA. De estos, 118 pacientes recibieron al menos 18 meses de tratamiento. La duración media del tratamiento fue de 18.8 meses (rango: 1.7 a 19.4 meses). La mediana de la edad de los pacientes al inicio fue de 60 años y el 65 % de los pacientes eran hombres. El setenta por ciento de los pacientes tratados con AMVUTTRA eran caucásicos, el 17 % eran asiáticos, el 3 % eran negros y el 9 % se informaron como otros. El cuarenta y cuatro por ciento de los pacientes tenían la mutación Val30Met en el gen de la transtiretina; el resto de los pacientes tenían una de otras 21 mutaciones. Al inicio, el 70 % de los pacientes estaban en estadio 1 de la enfermedad y el 30 % estaban en estadio 2.

Las reacciones adversas más frecuentes (al menos 5 %) fueron dolor en la extremidad, artralgia, disnea y disminución de la vitamina A (*consulte la Tabla 1*).

En el estudio 1, se indicó a los pacientes que tomaran la cantidad diaria recomendada de vitamina A [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]. El setenta y cuatro por ciento de los pacientes tratados con AMVUTTRA tenían niveles normales de vitamina A al inicio, y el 98 % de los pacientes con niveles normales al inicio presentaron niveles bajos de vitamina A. En algunos casos, la disminución del nivel de vitamina A se informó como una reacción adversa (*consulte la Tabla 1*).

Tabla 1: Reacciones adversas informadas en al menos el 5 % de los pacientes tratados con AMVUTTRA (estudio 1)

Reacción adversa	AMVUTTRA N = 122 %
Dolor en la extremidad*	15
Artralgia*	11
Disnea*	7
Disminución de la vitamina A [†]	7

*Compuesto por varios términos similares
[†]El porcentaje solo refleja aquellos informados como reacción adversa.

Hubo dos casos de reacciones adversas graves de bloqueo cardíaco auriculoventricular (AV) (1.6 %) en pacientes tratados con AMVUTTRA, incluido un caso de bloqueo AV completo.

Se informaron reacciones en el lugar de inyección en 5 (4 %) pacientes tratados con AMVUTTRA. Los síntomas informados incluyeron hematomas, eritema, dolor, prurito y calor. Las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y transitorias.

6.2 Inmunogenicidad

Al igual que con todos los oligonucleótidos, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad de la prueba. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en una prueba puede verse afectada por varios factores, incluida la metodología de la prueba, la manipulación de las muestras, el momento de obtención de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de los anticuerpos en otros estudios o respecto de otros productos puede resultar engañosa.

En el estudio 1, 3 (2.5 %) pacientes tratados con AMVUTTRA presentaron anticuerpos contra el medicamento. Si bien no se halló que la formación de anticuerpos contra el medicamento afectara la farmacocinética, la seguridad o la eficacia de AMVUTTRA en estos pacientes, los datos disponibles son demasiado limitados como para sacar conclusiones definitivas.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos disponibles sobre el uso de AMVUTTRA en mujeres embarazadas como para informar un riesgo relacionado con el fármaco de resultados adversos en el desarrollo. El tratamiento con AMVUTTRA provoca una disminución de los niveles séricos de vitamina A, y se aconseja un aporte complementario de vitamina A para los pacientes que reciben AMVUTTRA. Si bien la vitamina A es fundamental para el desarrollo embrionario normal, los niveles excesivos de vitamina A se asocian con efectos adversos para el desarrollo. Se desconocen los efectos en el feto de una reducción de la transtiretina (TTR) sérica materna causada por AMVUTTRA y del aporte complementario de vitamina A [*consulte [Advertencias y precauciones \(5.1\)](#) y [Farmacología clínica \(12.2\)](#)].*

En estudios en animales, la administración subcutánea de vutrisiran a ratas preñadas provocó toxicidad en el desarrollo (reducción del peso corporal fetal y mortalidad embrionario) en dosis asociadas con toxicidad materna (*consulte [Datos](#)*).

En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente. Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población indicada.

Datos

Datos en animales

La administración subcutánea de vutrisiran (0, 3, 10 o 30 mg/kg/día) a ratas preñadas durante el período de organogénesis provocó mortalidad embrionario en la dosis alta y una reducción del peso corporal fetal en las dosis medias y altas, que se asociaron con toxicidad materna.

La administración subcutánea de vutrisiran (0, 3, 10 o 30 mg/kg/día) a conejas preñadas no provocó efectos adversos en el desarrollo embrionario.

La administración subcutánea de vutrisiran (0, 5, 10 o 20 mg/kg) a ratas preñadas cada 6 días durante toda la preñez y la lactancia no provocó efectos adversos para el desarrollo de las crías.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información con respecto a la presencia del vutrisiran en la leche materna, los efectos en el bebé lactante o los efectos en la producción de la leche. Se deben contemplar los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud, junto con la necesidad clínica de AMVUTTRA que tenga la madre, y los posibles efectos adversos en el bebé lactante causados por AMVUTTRA o la afección subyacente materna.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la efectividad en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

No es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes ≥ 65 años [consulte [Farmacología clínica \(12.3\)](#)]. Un total de 46 (38 %) pacientes ≥ 65 años, incluidos 7 (6 %) pacientes ≥ 75 años, recibieron AMVUTTRA en el estudio 1. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunas personas mayores.

8.6 Insuficiencia renal

No se recomienda realizar un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (tasa de filtración glomerular estimada [estimated glomerular filtration rate, eGFR] ≥ 30 a < 90 ml/min/1.73 m²) [consulte [Farmacología clínica \(12.3\)](#)]. No se ha estudiado AMVUTTRA en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal.

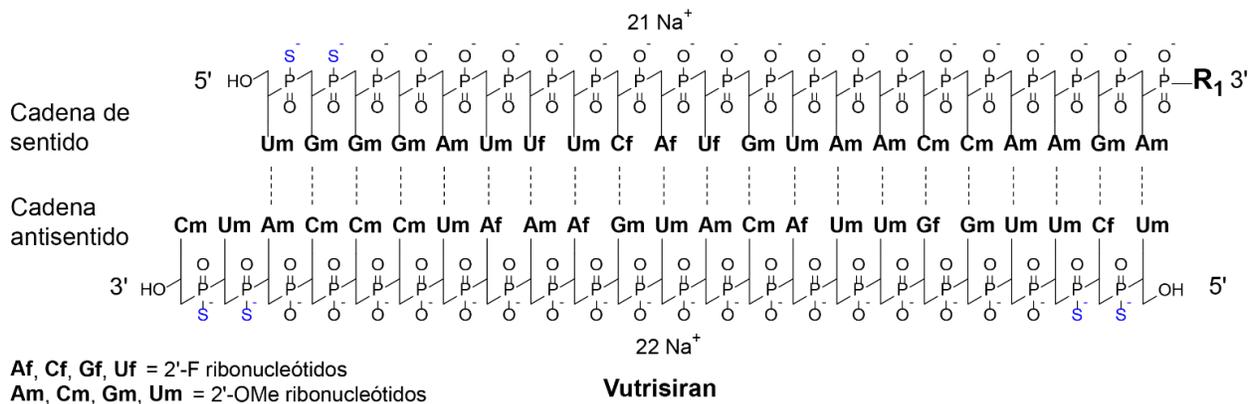
8.7 Insuficiencia hepática

No se recomienda realizar un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤ 1 x límite superior de lo normal [upper limit of normal, ULN] y aspartato aminotransferasa [AST] > 1 x ULN, o bilirrubina total > 1.0 a 1.5 x ULN y cualquier AST) [consulte [Farmacología clínica \(12.3\)](#)]. No se ha estudiado AMVUTTRA en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

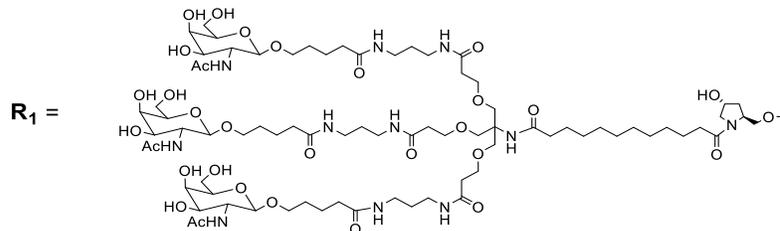
11 DESCRIPCIÓN

AMVUTTRA contiene vutrisiran, un ácido ribonucleico interferente pequeño (ARNip) bicatenario modificado químicamente que se dirige al ARN mensajero (ARNm) de la transtiretina (TTR) mutante y natural y está unido de manera covalente a un ligando que contiene tres residuos de *N*-acetilgalactosamina (GalNAc) para permitir la liberación de ARNip a los hepatocitos.

A continuación, se presenta la fórmula estructural de vutrisiran sódico.



Las líneas punteadas denotan el apareamiento de bases de Watson-Crick.



La fórmula molecular de vutrisiran sódico es C₅₃₀H₆₇₂F₉N₁₇₁O₃₂₃P₄₃S₆ con un peso molecular de 17,290 Da. La fórmula molecular del ácido libre es C₅₃₀H₇₁₅F₉N₁₇₁O₃₂₃P₄₃S₆ con un peso molecular de 16,345 Da.

AMVUTTRA se presenta en forma de solución estéril, sin conservantes, transparente, de incolora a amarilla para inyección subcutánea. Cada 0.5 ml de solución contiene 25 mg de vutrisiran (equivalente a 26.5 mg de vutrisiran sódico), 0.2 mg de fosfato de sodio monobásico dihidrato, 0.7 mg de fosfato de sodio dibásico dihidrato, 3.2 mg de cloruro de sodio, agua para inyección e hidróxido de sodio y/o ácido fosfórico para ajustar el pH a ~7.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El vutrisiran es un conjugado de ARNip bicatenario y GalNAc que produce la degradación del ARNm de la TTR mutante y natural a través de la interferencia del ARN, que provoca una reducción de la proteína TTR sérica y los depósitos de proteína TTR en los tejidos.

12.2 Farmacodinámica

En el estudio 1 [*consulte Estudios clínicos (14)*], después de la administración de la dosificación recomendada de AMVUTTRA cada 3 meses a pacientes con amiloidosis hATTR, el vutrisiran redujo la TTR sérica media en equilibrio estacionario en un 83 %. Se observaron reducciones similares de la TTR independientemente del estado del genotipo Val30Met, el peso, el sexo, la edad o la raza.

El vutrisiran también redujo la media de la vitamina A sérica en equilibrio estacionario en un 62 % durante 9 meses [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Electrofisiología cardíaca

A una dosis 12 veces la dosificación recomendada de 25 mg una vez cada tres meses, AMVUTTRA no prolonga el intervalo QT en ninguna medida clínicamente relevante.

12.3 Farmacocinética

Se evaluaron las propiedades farmacocinéticas (pharmacokinetic, PK) de AMVUTTRA después de una dosis única en sujetos sanos y dosis múltiples en pacientes con amiloidosis hATTR, como se resume en la [Tabla 2](#).

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos de vutrisiran

	Vutrisiran
Información general	
Proporcionalidad de la dosis	La C _{máx} de vutrisiran mostró un aumento proporcional a la dosis, mientras que el AUC _{última} y el AUC _{inf} fueron levemente más que proporcionales a la dosis después de dosis subcutáneas únicas que oscilaron entre 5 y 300 mg (es decir, 0.2 a 12 veces la dosis recomendada).
Acumulación	No se observó acumulación de vutrisiran en el plasma después de una dosificación repetida cada 3 meses.*
Absorción	
T_{máx} [Mediana (Rango)]	4 (0.17, 12.0) horas [†]
Distribución	
Vd/F estimado (%RSE)	10.1 (5.8) litros [‡]
Unión a proteínas	80 % [§]
Distribución en órganos	El vutrisiran se distribuye principalmente al hígado después de la dosificación subcutánea.
Eliminación	
Semivida [Mediana (Rango)]	5.2 (2.2, 6.4) horas [†]
Depuración aparente [mediana (rango)]	21.4 (19.8, 30) litros/hora [†]
Metabolismo	
Vía principal	El vutrisiran es metabolizado por endonucleasas y exonucleasas a fragmentos nucleótidos cortos de diversos tamaños dentro del hígado.
Excreción	
Vía principal	La fracción media de vutrisiran sin cambios eliminado en la orina fue de aproximadamente 19.4 % con la dosis recomendada de 25 mg. La depuración renal media de vutrisiran osciló entre 4.5 y 5.7 litros/hora. [¶]
<p>AUC_{inf} = área bajo la curva (area under the curve) de concentración-tiempo desde el momento de la dosificación extrapolado hasta el infinito; AUC_{última} = área bajo la curva de concentración-tiempo desde el momento de la dosificación hasta la última concentración medible; C_{máx} = concentración plasmática máxima; CV = coeficiente de variación; RSE = error estándar relativo (relative standard error); T_{máx} = tiempo hasta la concentración máxima; Vd/F = volumen de distribución aparente</p> <p>*Después de una dosificación de 25 mg cada 3 meses en pacientes con amiloidosis hATTR</p> <p>[†]Después de una dosis única de 25 mg en sujetos sanos</p> <p>[‡]Basado en la estimación del modelo poblacional de farmacocinética</p> <p>[§]La unión a proteínas plasmáticas de vutrisiran fue dependiente de la concentración y disminuyó al aumentar las concentraciones de vutrisiran (del 78 % a 0.5 mcg/ml al 19 % a 50 mcg/ml).</p> <p>[¶]Después de una única dosis subcutánea de vutrisiran de 5 a 300 mg (es decir, 0.2 a 12 veces la dosis recomendada) en sujetos sanos</p>	

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del vutrisiran en función de la edad, el sexo, la raza, la insuficiencia renal leve y moderada (eGFR ≥30 a <90 ml/min/1.73 m²) o la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤1 x ULN y AST >1 x ULN, o bilirrubina total >1.0 a 1.5 x ULN y cualquier AST). El vutrisiran no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave, enfermedad renal terminal, insuficiencia hepática moderada o grave, ni en pacientes con trasplante de hígado previo.

Estudios de interacción farmacológica

No se han realizado estudios clínicos de interacción farmacológica con el vutrisiran. Los estudios in vitro sugieren que el vutrisiran no es un sustrato ni un inhibidor de las enzimas citocromo P450. No se espera que el vutrisiran cause interacciones farmacológicas al inducir enzimas CYP o modular las actividades de los transportadores de fármacos.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

La administración subcutánea de vutrisiran en ratas macho (0, 4, 7.5, o 15 mg/kg una vez cada 4 semanas o 15 mg/kg una vez cada 12 semanas) durante 99 semanas y en ratas hembra (0, 6, 12.5, o 25 mg/kg una vez cada 4 semanas o 25 mg/kg una vez cada 12 semanas) durante 86-87 semanas no produjo ningún aumento de tumores.

Mutagénesis

El vutrisiran tuvo resultados negativos de mutagenicidad en los ensayos in vitro (mutagenicidad bacteriana, aberración cromosómica en linfocitos de sangre periférica humana) e in vivo (micronúcleos de médula ósea de rata).

Deterioro de la fertilidad

La administración subcutánea de vutrisiran (0, 15, 30 o 70 mg/kg/semana) a ratas macho y hembra antes y durante el apareamiento, y en las hembras hasta el día 6 de gestación no produjo efectos adversos en la fertilidad ni en el desempeño reproductivo.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de AMVUTTRA se evaluó en un ensayo clínico aleatorizado, abierto en pacientes adultos con polineuropatía causada por amiloidosis hATTR (estudio 1; NCT03759379). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 3:1 para recibir 25 mg de AMVUTTRA por vía subcutánea una vez cada 3 meses (N = 122), o 0.3 mg/kg de patisirán por vía intravenosa cada 3 semanas (N = 42) como grupo de referencia. El 97 % de los pacientes tratados con AMVUTTRA y el 93 % de los pacientes tratados con patisirán completaron al menos 9 meses del tratamiento asignado.

Las evaluaciones de eficacia se basaron en una comparación del grupo de AMVUTTRA del estudio 1 con un grupo de placebo externo en otro estudio (NCT01960348) compuesto por una población comparable de pacientes adultos con polineuropatía causada por amiloidosis hATTR.

El criterio de valoración de eficacia principal fue el cambio desde el inicio hasta el mes 9 en la puntuación modificada del deterioro por neuropatía +7 (modified Neuropathy Impairment Score, mNIS+7). La mNIS+7 es una evaluación objetiva de la neuropatía y comprende las puntuaciones compuestas de NIS y modificada +7. En la versión de la mNIS+7 utilizada en el ensayo, la NIS mide objetivamente los déficits en la función de los nervios craneales, la fuerza muscular y los reflejos; y la +7 evalúa la presión arterial postural, la prueba cuantitativa sensorial y la electrofisiología de los nervios periféricos. La mNIS+7 tiene un rango de puntuación total de 0 a 304 puntos, donde las puntuaciones más altas representan una mayor gravedad de la enfermedad.

Se evaluó la importancia clínica de los efectos en la mNIS+7 mediante el cambio desde el inicio hasta el mes 9 en la puntuación total de la escala de calidad de vida en la neuropatía diabética (Quality of Life-Diabetic Neuropathy, QoL-DN) de Norfolk. La escala QoL-DN de Norfolk es una evaluación informada por el paciente que evalúa la experiencia subjetiva de la neuropatía en los siguientes campos: funcionamiento físico/neuropatía de fibras grandes, actividades de la vida diaria, síntomas, neuropatía de fibras pequeñas y neuropatía autonómica. La QoL-DN de Norfolk tiene un margen de puntuación total de -4 a 136, donde las puntuaciones más altas representan un mayor deterioro.

Los criterios de valoración adicionales fueron la velocidad de la marcha, medida por la prueba de marcha de 10 metros (10-meter walk test, 10MWT) y el índice de masa corporal modificado (IMCm).

El tratamiento con AMVUTTRA en el estudio 1 produjo mejoras estadísticamente significativas en la mNIS+7, la puntuación total de QoL-DN de Norfolk y la prueba de marcha de 10 metros en el mes 9, en comparación con el placebo en el estudio externo ($p < 0.001$) [Tabla 3, Figura 1 y Figura 3]. Las distribuciones de los cambios en la mNIS+7 y las puntuaciones totales de QoL-DN de Norfolk desde el inicio hasta el mes 9 por porcentaje de pacientes se muestran en la Figura 2 y en la Figura 4, respectivamente.

El cambio desde el inicio hasta el mes 9 en el índice de masa corporal modificado favoreció nominalmente a AMVUTTRA [Tabla 3].

Tabla 3: Resultados de eficacia clínica (comparación del tratamiento con AMVUTTRA en el estudio 1 con un control de placebo externo*)

Criterio de valoración [†]	Inicio, Media (SD)		Cambio desde el inicio hasta el mes 9, media de LS (SEM)		Diferencia entre los tratamientos AMVUTTRA-placebo*, media de LS (CI del 95 %)	Valor de <i>p</i>
	AMVUTTRA N = 122 (estudio 1)	Placebo* N = 77 (NCT01960348)	AMVUTTRA (estudio 1)	Placebo* (NCT01960348)		
mNIS+7 [‡]	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> < 0.001
QoL-DN de Norfolk [‡]	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> < 0.001
Prueba de marcha de 10 metros (m/s) [§]	1.01 (0.39)	0.79 (0.32)	0 (0.02)	-0.13 (0.03)	0.13 (0.07, 0.19)	<i>p</i> < 0.001
IMCm [¶]	1058 (234)	990 (214)	7.6 (7.9)	-60.2 (10.1)	67.8 (43.0, 92.6)	<i>p</i> < 0.001

CI = intervalo de confianza (confidence interval); media de LS = media de mínimos cuadrados (least squares); IMCm = índice de masa corporal modificado; mNIS = puntuación modificada del deterioro por neuropatía; QoL-DN = calidad de vida en la neuropatía diabética; SD = desviación estándar (standard deviation); SEM = error estándar de la media (standard error of the mean)

*Grupo de placebo externo de otro ensayo aleatorizado controlado (NCT01960348)

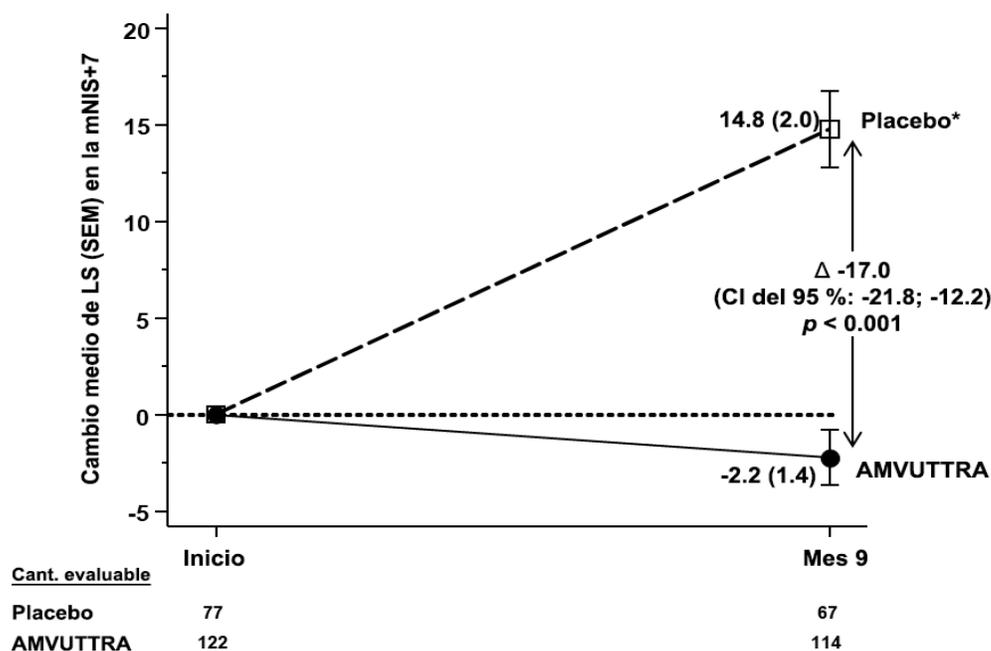
[†]Todos los criterios de valoración se analizaron utilizando el método de análisis de covarianza (ANCOVA) con imputación múltiple (imputación múltiple, MI).

[‡]Un número menor indica menos deterioro/menos síntomas.

[§]Un número mayor indica menos discapacidad/menos deterioro.

[¶]IMCm: valor de *p* nominal; índice de masa corporal (IMC; kg/m²) multiplicado por la albúmina sérica (g/l).

Figura 1: Cambio desde el inicio en la mNIS+7 (Comparación del tratamiento con AMVUTTRA en el estudio 1 con un control de placebo externo*)

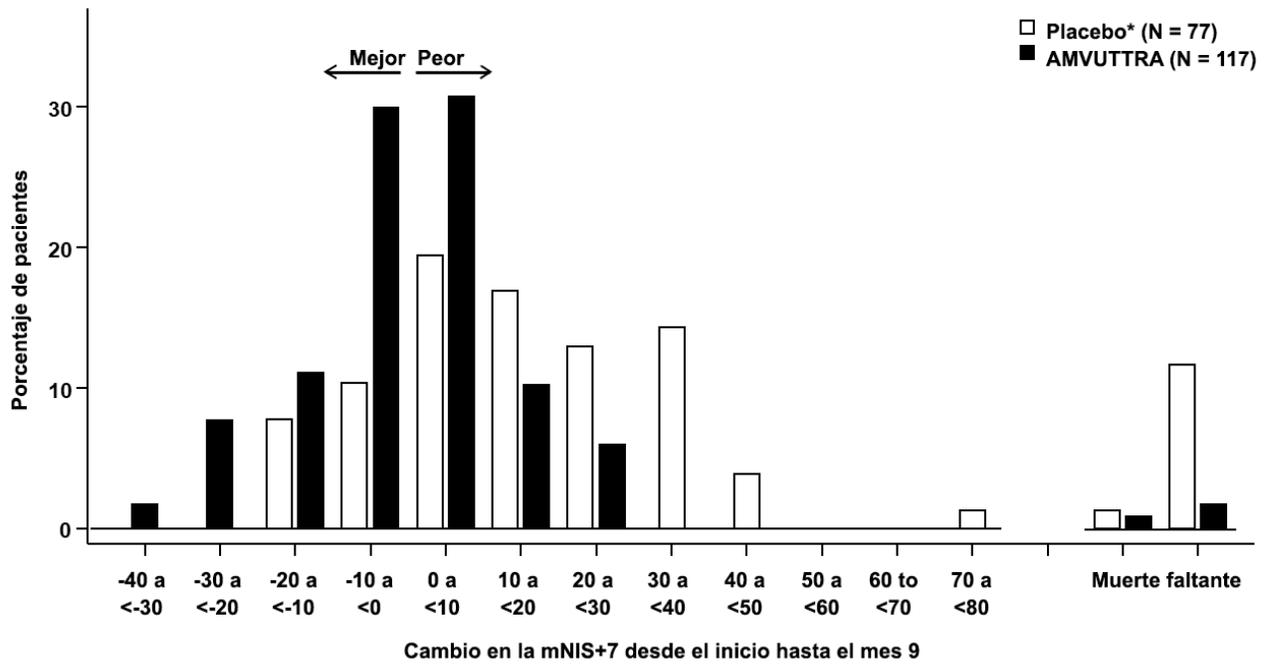


Una disminución en la mNIS+7 indica mejora.

Δ indica la diferencia de tratamiento entre los grupos; se muestra como la diferencia media de LS (CI del 95 %) para AMVUTTRA – placebo.

*Grupo de placebo externo de otro ensayo aleatorizado controlado (NCT01960348)

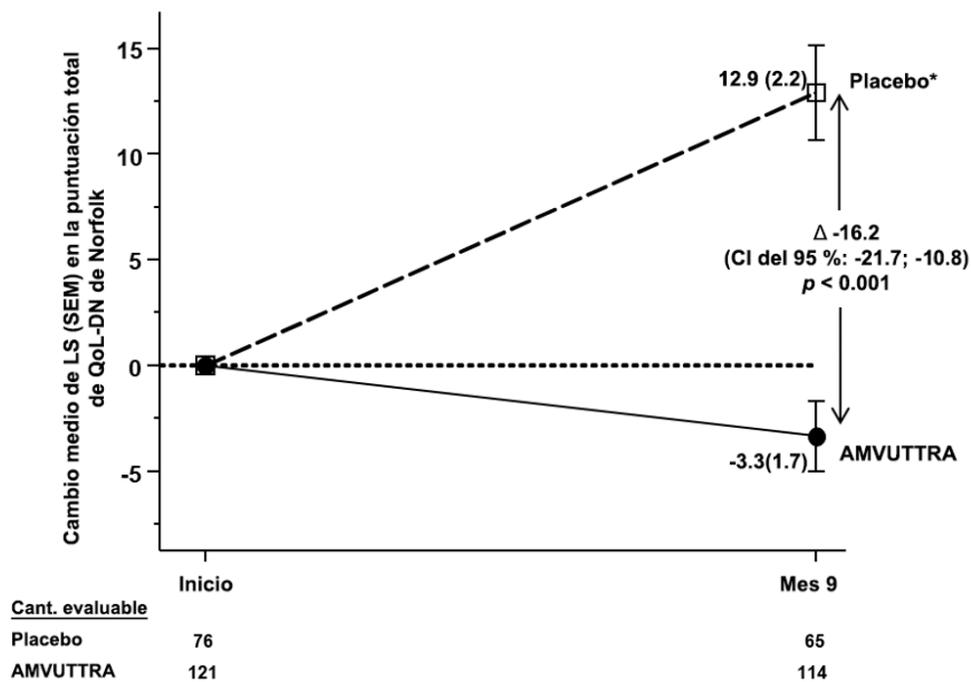
Figura 2: Histograma del cambio en la mNIS+7 desde el inicio en el mes 9 (Comparación del tratamiento con AMVUTTRA en el estudio 1 con un control de placebo externo*)



Las categorías son mutuamente excluyentes; los pacientes que murieron antes de los 9 meses se resumen en la categoría "Muerte" únicamente.

*Grupo de placebo externo de otro ensayo aleatorizado controlado (NCT01960348)

Figura 3: Cambio desde el inicio en la puntuación total de QoL-DN de Norfolk (Comparación del tratamiento con AMVUTTRA en el estudio 1 con un control de placebo externo*)

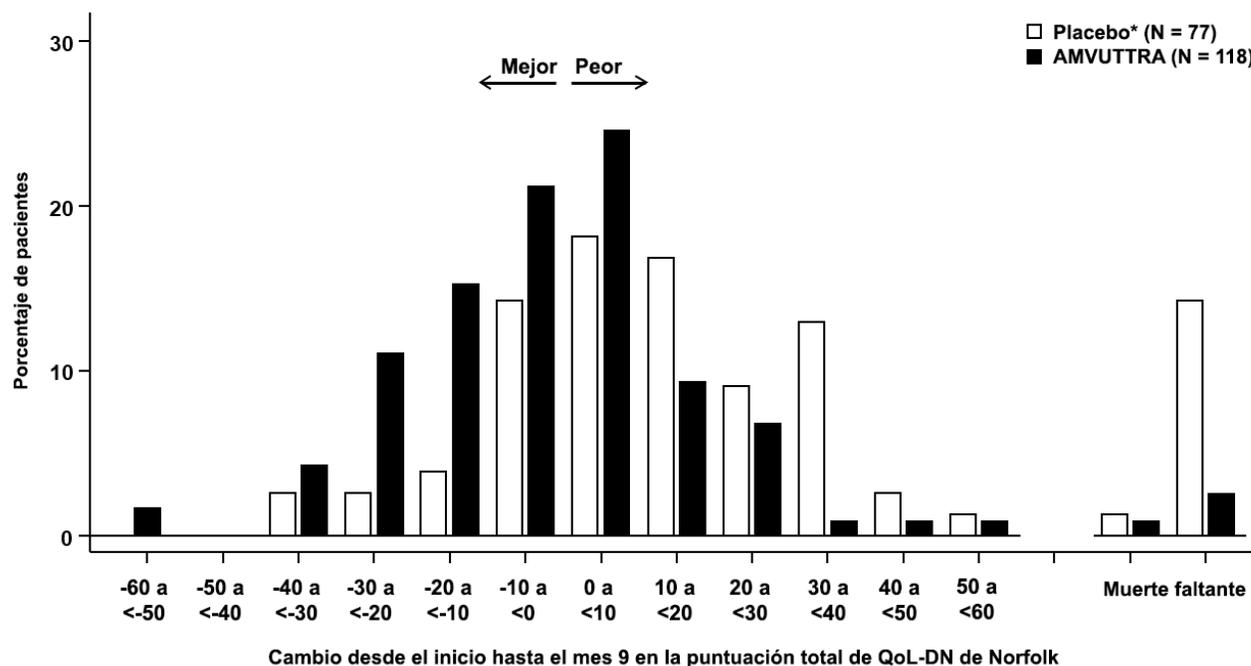


Una disminución en la puntuación de QoL-DN de Norfolk indica mejora.

Δ indica la diferencia de tratamiento entre los grupos; se muestra como la diferencia media de LS (CI del 95 %) para AMVUTTRA – placebo.

*Grupo de placebo externo de otro ensayo aleatorizado controlado (NCT01960348)

Figura 4: Histograma del cambio en la puntuación total de QoL-DN de Norfolk desde el inicio en el mes 9 (Comparación del tratamiento con AMVUTTRA en el estudio 1 con un control de placebo externo*)



Las categorías son mutuamente excluyentes; los pacientes que murieron antes de los 9 meses se resumen en la categoría "Muerte" únicamente.

*Grupo de placebo externo de otro ensayo aleatorizado controlado (NCT01960348)

Los pacientes que recibieron AMVUTTRA en el estudio 1 experimentaron mejoras similares, en relación con los pacientes del grupo de placebo externo, en la mNIS+7 y la puntuación total de QoL-DN de Norfolk en todos los subgrupos, incluida la edad, el sexo, la raza, la región, la puntuación NIS, el estado del genotipo Val30Met y el estadio de la enfermedad.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

AMVUTTRA es una solución estéril, sin conservantes, transparente, de incolora a amarilla para inyección subcutánea. AMVUTTRA se suministra en forma de solución de 25 mg/0.5 ml en una jeringa precargada de 1 ml de dosis única hecha de vidrio tipo I con aguja de acero inoxidable de calibre 29 con protector de aguja. Los componentes de la jeringa precargada no están hechos de látex de caucho natural.

AMVUTTRA está disponible en cajas que contienen una jeringa precargada de dosis única cada una.

El código nacional del medicamento (national drug code, NDC) es: 71336-1003-1.

16.2 Almacenamiento y manipulación

Almacenar entre 2 °C y 30 °C (entre 36 °F y 86 °F) en la caja original hasta que esté listo para usar. No congelar.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aporte complementario de vitamina A recomendado

Informe a los pacientes que el tratamiento de AMVUTTRA provoca una disminución de los niveles séricos de vitamina A. Indique a los pacientes tomar la cantidad diaria recomendada de vitamina A. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si presentan síntomas oculares que sugieran deficiencia de vitamina A (p. ej., ceguera nocturna) y dévelos a un oftalmólogo si presentan estos síntomas [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Embarazo

Indique a las pacientes que si están embarazadas o planean quedar embarazadas mientras reciben AMVUTTRA deben informar a su proveedor de atención médica. Informe a los pacientes sobre el posible riesgo para el feto, incluido que el

tratamiento con AMVUTTRA provoca una disminución de los niveles séricos de vitamina A [*consulte [Uso en poblaciones específicas \(8.1\)](#) y [Farmacología clínica \(12.2\)](#)].*

Fabricado por: Alnylam Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 02142

AMVUTTRA es una marca comercial pendiente de Alnylam Pharmaceuticals, Inc.