AMVUTTRA®

(vutrisirana sódica)

Specialty Pharma Goias LTDA

Solução injetável

25 mg/0,5 mL

TEXTO DE BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

AMVUTTRA®
vutrisirana sódica

APRESENTAÇÕES
AMVUTTRA® 25 mg/0,5 mL, solução injetável.
AMVUTTRA® é apresentado em cartucho contendo 1 seringa preenchida com 0,5 mL de solução (25 mg de vutrisirana).

Um mL da solução de AMVUTTRA® contém 50 mg de vutrisirana*.
*50 mg de vutrisirana equivale a 53 mg de vutrisirana sódica.

USO SUBCUTÂNEO
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada mL de solução contém
vutrisirana sódica..... 53 mg
equivalente a 50 mg de vutrisirana.
Excipientes: fosfato de sódio monobásico di-hidratado, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, cloreto de sódio, água para injetáveis, hidróxido de sódio (ajuste de pH) e ácido fosfórico (ajuste de pH).

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
AMVUTTRA® é indicado para o tratamento de adultos com:

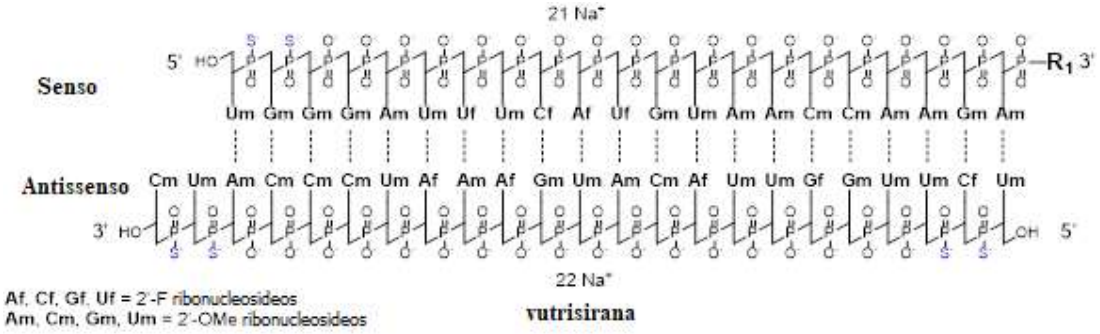
- amiloidose hereditária por transtirretina com polineuropatia
- amiloidose do tipo selvagem ou hereditária por transtirretina com cardiomiopatia.

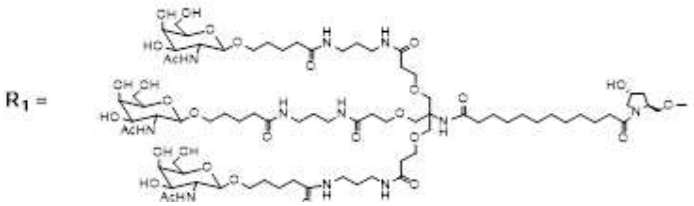
2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
2.1 Classe Terapêutica ou Farmacológica
Classe farmacológica: pequeno ácido ribonucleico de interferência (siRNA).
Grupo farmacoterapêutico/código ATC: Outros medicamentos do sistema nervoso/N07XX18.

2.2 Eficácia
AMVUTTRA® contém vutrisirana, um pequeno ácido ribonucleico de interferência de cadeia dupla (siRNA) quimicamente modificado, que atua especificamente sobre o RNA mensageiro (mRNA) da transtirretina (TTR) mutante e do tipo selvagem, e está covalentemente ligado a um ligante contendo três resíduos de N-acetilgalactosamina (GalNAc), que permite a entrega do siRNA aos hepatócitos. O

oligonucleotídeo quimicamente modificado aumentou a estabilidade metabólica, prolongou o tempo de residência no fígado e permite dosagem infrequente.

A fórmula estrutural do princípio ativo vutrisirana sódica é apresentada abaixo:





"O" denota ligação fosfodiester
"S" denota ligação fosforotiato
Linhas tracejadas denotam emparelhamento de bases Watson-Crick

A fórmula molecular da vutrisirana (ácido livre) é $C_{530}H_{715}F_9N_{171}O_{323}P_{43}S_6$ com peso molecular de 16.345 Da.

<u>Amiloidose hATTR com polineuropatia</u>

A eficácia de AMVUTTRA® foi demonstrada em um ensaio clínico global, randomizado e aberto (HELIOS-A) em pacientes adultos com amiloidose hATTR com polineuropatia. Os pacientes foram randomizados em 3:1 para receber 25 mg de AMVUTTRA® (N=122) via subcutânea, uma vez a cada 3 meses, ou 0,3 mg/kg de patisirana (N=42) por via intravenosa a cada 3 semanas, como grupo de referência.

O período de tratamento do estudo foi conduzido durante 18 meses, com duas análises no Mês 9 e no Mês 18. Noventa e sete por cento (97%) dos pacientes tratados com AMVUTTRA® completaram pelo menos 18 meses do tratamento designado. As avaliações de eficácia foram baseadas em uma comparação do braço de vutrisirana do estudo com um grupo placebo externo (braço placebo do estudo APOLLO Fase 3) composto por uma população semelhante de pacientes com amiloidose hATTR com polineuropatia. A avaliação da não inferioridade da redução da TTR sérica foi baseada na comparação do braço de vutrisirana com o braço de referência de patisirana dentro do estudo.

Dos pacientes que receberam AMVUTTRA®, a mediana de idade do paciente na linha de base foi de 60 anos e 65% dos pacientes eram do sexo masculino. Setenta por cento (70%) dos pacientes eram caucasianos, 17% eram asiáticos, 3% negros e 9% foram relatados como Outros. Os pacientes eram da Europa Ocidental (35%), América do Norte (22%) ou resto do mundo (43%). Estiveram representadas 22 diferentes variantes de TTR: V30M (44%), T60A (13%), E89Q (8%), A97S (6%), S50R (4%),

V122I (3%), L58H (3%) e Outras (18%). Vinte por cento (20%) dos pacientes apresentavam o genótipo V30M e início precoce dos sintomas (<50 anos). Na linha de base, 69% dos pacientes apresentavam a doença no estágio 1 (deambulação sem comprometimento; neuropatia sensitiva, motora e autonômica leve nos membros inferiores) e 31% apresentavam doença no estágio 2 (necessidade de deambulação com auxílio; comprometimento moderado dos membros inferiores, membros superiores e tronco). Sessenta e um por cento (61%) dos pacientes tiveram tratamento prévio com estabilizadores de TTR. De acordo com a classificação da New York Heart Association (NYHA) de insuficiência cardíaca, 9% dos pacientes apresentavam classe I e 35% classe II. Trinta e três por cento (33%) dos pacientes atendiam aos critérios pré-definidos para envolvimento cardíaco (espessura basal da parede do VE ≥13 mm sem histórico de hipertensão ou doença da valvar aórtica).

Avaliações do Mês 9

O desfecho primário de eficácia foi a mudança no Mês 9 em relação à linha de base do escore modificado de comprometimento da neuropatia +7 (mNIS+7). Este desfecho é uma medida composta da neuropatia motora, sensorial e autonômica, incluindo avaliações de força motora, reflexos, testes sensitivos quantitativos, estudos de condução nervosa e pressão arterial postural, com a pontuação variando de 0 a 304 pontos, onde um escore crescente indica agravamento do comprometimento.

O tratamento com AMVUTTRA® levou a uma melhora na neuropatia, conforme indicado por uma melhora de 17 pontos sobre o mNIS+7 em relação ao placebo (p<0,0001), com uma alteração média da linha de base de -2,2 pontos (melhora) com AMVUTTRA®, em comparação com um aumento de 14,8 pontos (piora) com placebo no Mês 9 (Tabela 1). A mudança da linha de base ao Mês 9 sobre o mNIS+7 favoreceu AMVUTTRA® significativamente (Figura 1).

A significância clínica dos efeitos sobre o mNIS+7 foi avaliada pelo desfecho secundário principal, que foi a variação entre a pontuação basal e ao Mês 9 no questionário Norfolk Quality of Life - Neuropatia Diabética (QoL-DN). O questionário Norfolk QoL-DN (respondido pelo paciente) inclui domínios relacionados a fibras finas, fibras grossas e função nervosa autonômica, sintomas de polineuropatia e atividades de vida diária, com o escore total variando de -4 a 136, onde o escore crescente indica piora da qualidade de vida.

O tratamento com AMVUTTRA® levou a uma melhora de 16,2 pontos na pontuação total do Norfolk QoL-DN em relação ao placebo (p<0,0001), com uma alteração média da linha de base de -3,3 pontos (melhora) com AMVUTTRA® em comparação com um aumento de 12,9 pontos (piora) com placebo no Mês 9 (Tabela 1). A mudança da linha de base ao Mês 9 da pontuação total do Norfolk QoL-DN favoreceu AMVUTTRA® significativamente (Figura 2).

O outro desfecho secundário foi a mudança da linha de base ao Mês 9 na velocidade da marcha (teste de caminhada de 10 metros). O tratamento com AMVUTTRA® resultou em melhora significativa em relação ao placebo na velocidade da marcha (Tabela 1).

Avaliações do Mês 18

As avaliações de eficácia incluíram uma mudança da linha de base até o Mês 18 para mNIS+7, Norfolk-QoL-DN, teste de caminhada de 10 metros, estado nutricional (índice de massa corporal modificado [mIMC]) e a capacidade relatada pelo paciente de realizar atividades da vida diária e participação social, como comer, tomar banho, se vestir e ficar em pé (Rasch-Built Overall Disability Scale [R-ODS]).

O tratamento com AMVUTTRA® no estudo HELIOS-A demonstrou melhorias estatisticamente significativas em todos os desfechos secundários (Tabela 1) medidos desde a linha de base até o Mês 18, em comparação com o grupo placebo externo (todos p < 0,0001).

A redução percentual média nos níveis séricos de TTR no braço de vutrisirana foi não-inferior ao braço de referência de patisirana ao longo dos 18 meses, com uma diferença de 5,3% (IC 95% 1,2; 9,3).

Tabela 1 Resultados de Eficácia Clínica do Estudo HELIOS-A

Desfecho [a]	**Linha de base, Média (DP)**		**Mudança na Linha de Base, Média LS (SEM)**		**Diferença no tratamento AMVUTTRA®-Placebo[b], Média LS (IC 95%)**	***Valor p***
	AMVUTTRA® N=122	**Placebo[b] N=77**	**AMVUTTRA®**	**Placebo[b]**		
Mês 9						
mNIS+7[c]	60.6 (36.0)	74.6 (37.0)	-2.2 (1.4)	14.8 (2.0)	-17.0 (-21.8, -12.2)	$p<0.0001$
Norfolk QoL-DN[c]	47.1 (26.3)	55.5 (24.3)	-3.3 (1.7)	12.9 (2.2)	-16.2 (-21.7, -10.8)	$p<0.0001$
Teste de caminhada de 10 metros (m/seg)[d]	1.01 (0.39)	0.79 (0.32)	0 (0.02)	-0.13 (0.03)	0.13 (0.07, 0.19)	$p<0.0001$
Mês 18						
mNIS+7[c]	60.6 (36.0)	74.6 (37.0)	-0.5 (1.6)	28.1 (2.3)	-28.5 (-34.0, -23.1)	$p<0.0001$
Norfolk QoL-DN[c]	47.1 (26.3)	55.5 (24.3)	-1.2 (1.8)	19.8 (2.6)	-21.0 (-27.1, -14.9)	$p<0.0001$
Teste de caminhada de 10 metros (m/sec)[d]	1.01 (0.39)	0.79 (0.32)	-0.02 (0.03)	-0.26 (0.04)	0.24 (0.15, 0.33)	$p<0.0001$
mIMC[e]	1057.5 (233.8)	989.9 (214.2)	25.0 (9.5)	-115.7 (13.4)	140.7 (108.4, 172.9)	$p<0.0001$
R-ODS[f]	34.1 (11.0)	29.8 (10.8)	-1.5 (0.6)	-9.9 (0.8)	8.4 (6.5, 10.4)	$p<0.0001$

Abreviaturas: IC=intervalo de confiança; LS média dos mínimos quadrados; mIMC=índice de massa corporal modificada; mNIS=Escore modificado de Comprometimento da Neuropatia; QoL-DN = Qualidade de Vida - Neuropatia Diabética; DP = desvio padrão; SEM = erro padrão da média

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

[b] Grupo placebo externo do ensaio controlado randomizado APOLLO

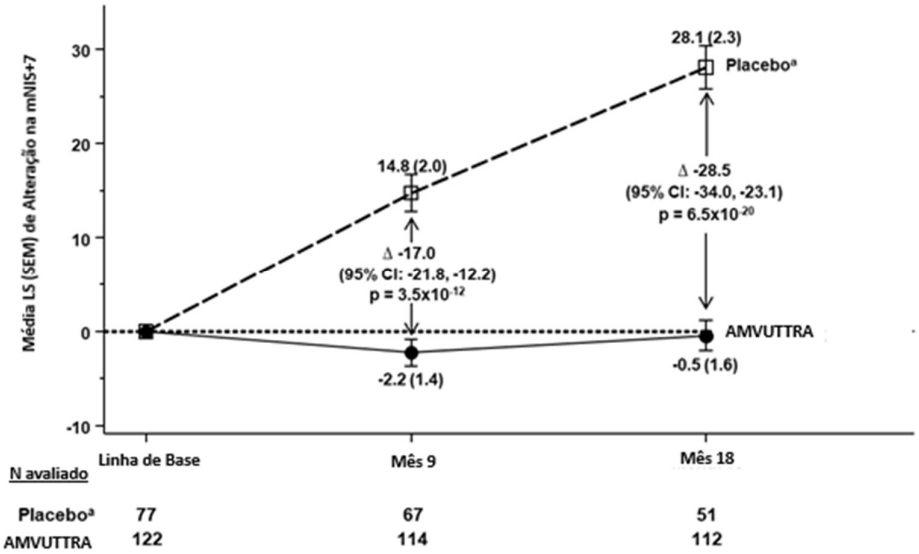
[c] Um número menor indica menos comprometimento/menos sintomas

[d] Um número maior indica menos incapacidade/menor prejuízo

[e] mIMC: índice de massa corporal (IMC; kg/m^2) multiplicado por albumina sérica (g/L); número maior indica melhor estado nutricional

[f] Um número maior indica menor incapacidade/menor comprometimento.

Figura 1 Alteração no mNIS+7 desde a Linha de Base (Mês 9 e Mês 18)



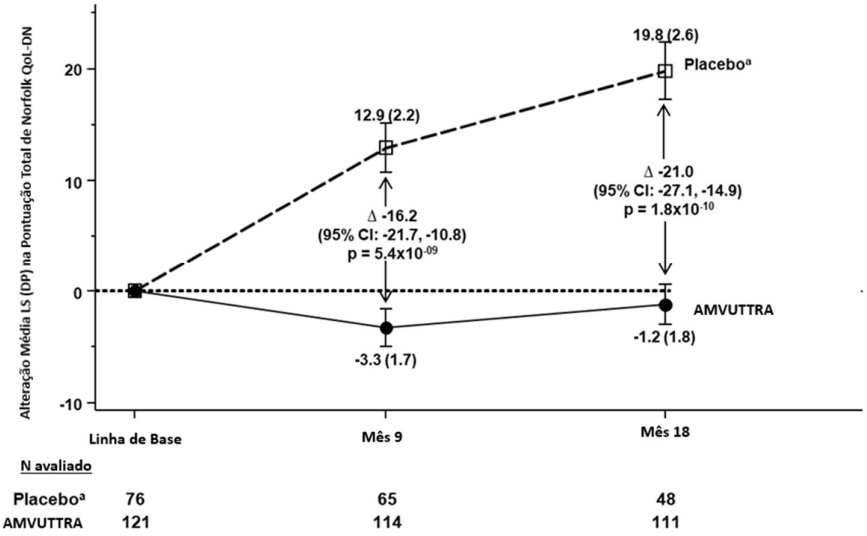
Uma diminuição no mNIS+7 indica melhora

Δ indica diferença de tratamento entre grupos, mostrada como a diferença média de LS (IC 95%) para AMVUTTRA® – placebo

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

ª Grupo de placebo externo do estudo randomizado controlado APOLLO.

Figura 2 Alteração na Pontuação total Norfolk QoL-DN desde a linha de base (Mês 9 e Mês 18)



Uma diminuição na pontuação total de QoL-DN de Norfolk indica melhora

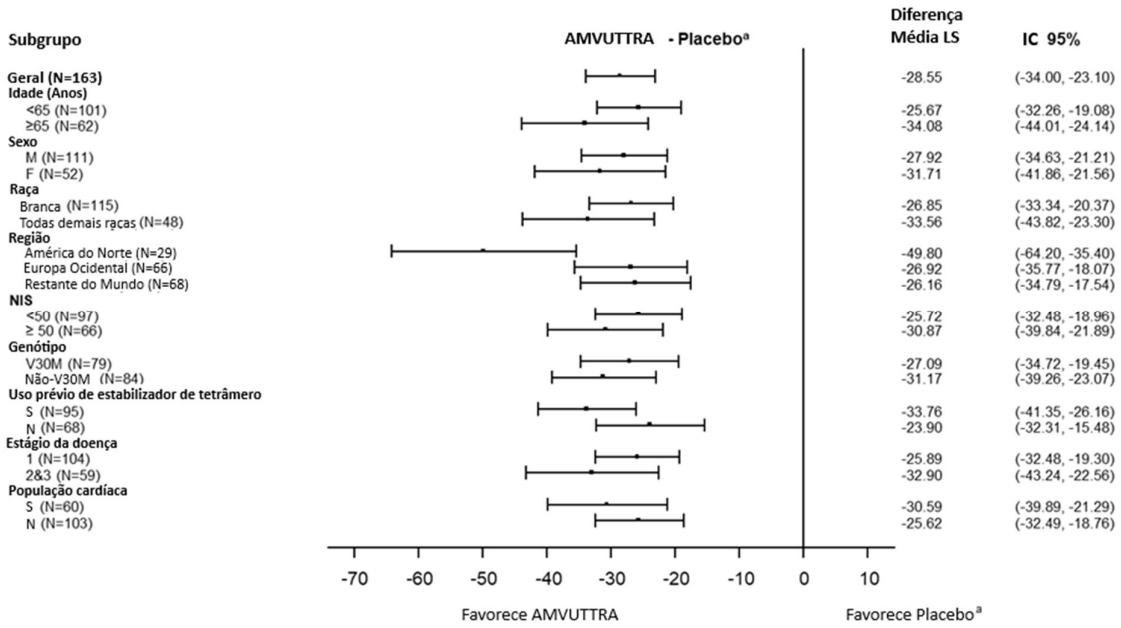
□ indica diferença de tratamento entre grupos, mostrada como a diferença média de LS (IC 95%) para AMVUTTRA® – placebo

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

ª Grupo de placebo externo do estudo randomizado controlado APOLLO

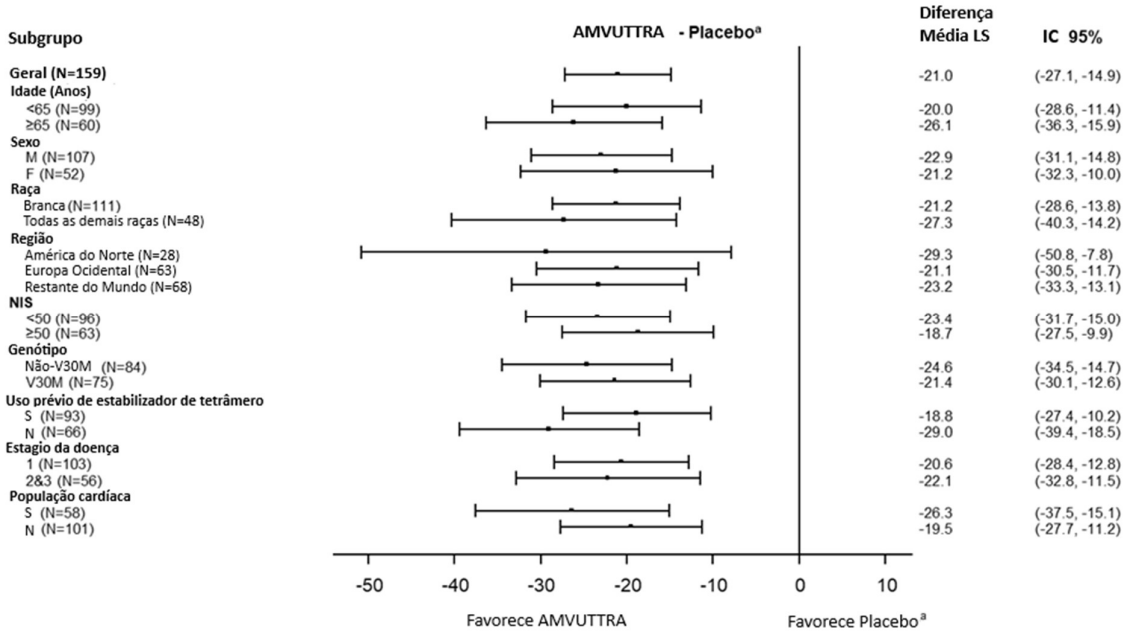
Os pacientes que receberam AMVUTTRA® apresentaram melhorias semelhantes em relação aos do grupo placebo na pontuação total de mNIS+7 e Norfolk QoL-DN em todos os subgrupos, incluindo idade, sexo, raça, região, escore NIS, status do genótipo V30M, uso anterior de estabilizador de TTR, estágio da doença, e pacientes que atenderam critérios pré-definidos para envolvimento cardíaco (Figura 3, 4). As diferenças médias de tratamento na pontuação total de mNIS+7 e Norfolk QoL-DN em todos os subgrupos foram consistentes entre o Mês 9 e o Mês 18. Os pacientes que receberam AMVUTTRA® apresentaram um benefício independentemente do genótipo (V30M ou não-V30M) e em todos os graus de gravidade da doença estudada.

Figura 3 Forest Plots da Média de Diferença de Tratamento (Alteração da Linha de Base até o Mês 18), por Subgrupo - mNIS+7



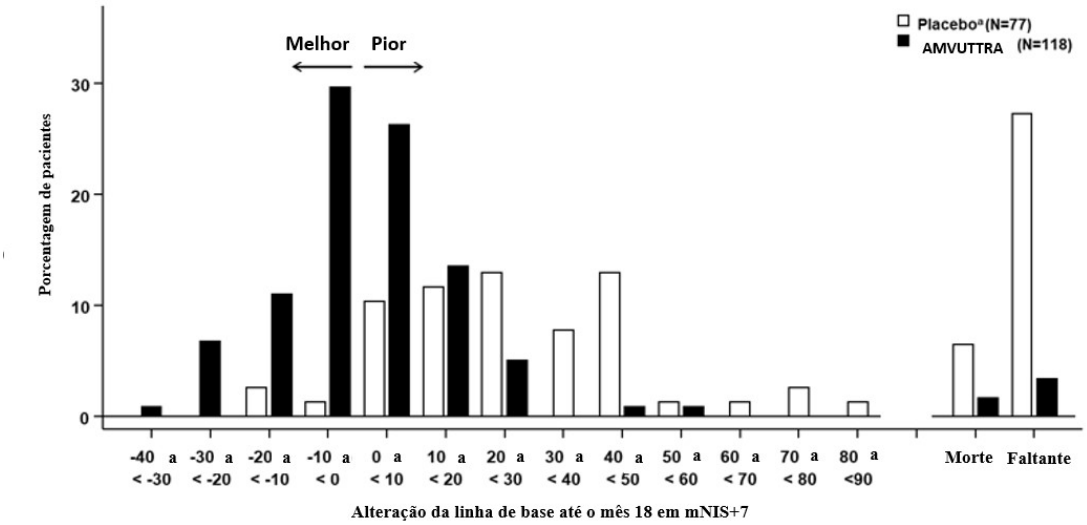
[a] Grupo de placebo externo do estudo randomizado controlado APOLLO

Figura 4 Forest Plots da Média de Diferença de Tratamento (Alteração da Linha de Base até o Mês 18), por Subgrupo - Pontuação Total Norfolk QoL-DN



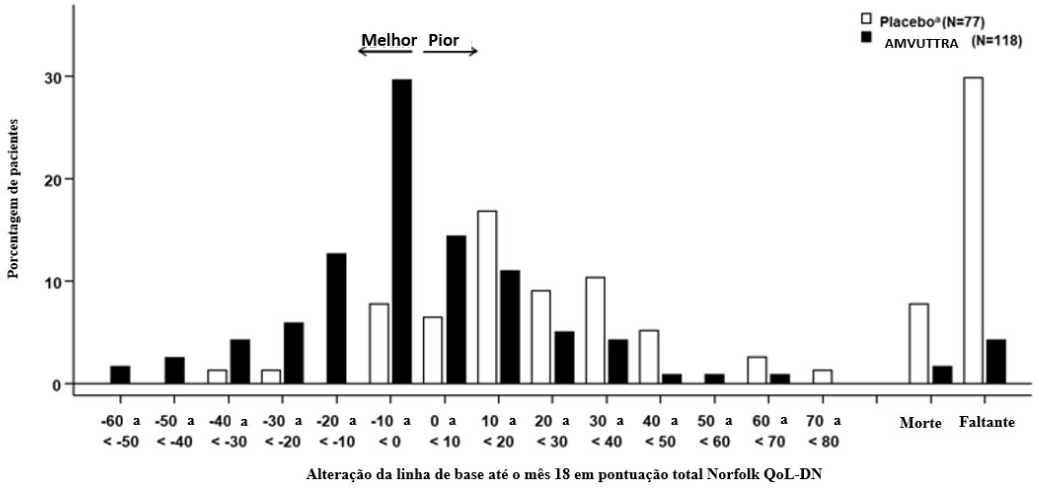
[a] Grupo de placebo externo do estudo randomizado controlado APOLLO

Figura 5 Histograma de Alteração do mNIS+7 desde a Linha de Base até o Mês 18



Categorias são mutuamente exclusivas; pacientes que morreram antes dos 18 meses foram considerados apenas na categoria "Morte"
[a]Grupo placebo externo do estudo randomizado controlado por placebo APOLLO. Dados faltantes incluem participantes que retiraram o consentimento devido a progressão de doença

Figura 6 Histograma de Alteração da Pontuação Total Norfolk QoL-DN desde a Linha de Base até o Mês 18



Categorias são mutuamente exclusivas; pacientes que morreram antes dos 18 meses foram considerados apenas na categoria "Morte"
[a]Grupo placebo externo do estudo randomizado controlado por placebo APOLLO. Dados faltantes incluem participantes que retiraram o consentimento devido a progressão de doença

Melhorias em relação ao placebo com o tratamento com AMVUTTRA® foram observadas nos níveis do fragmento N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP), um biomarcador prognóstico de disfunção cardíaca. No Mês 18 a média geométrica dos níveis de NT-proBNP diminuíram 6% em pacientes que utilizaram AMVUTTRA®, enquanto houve um aumento de 96% nos pacientes que receberam placebo.

Os ecocardiogramas avaliados centralmente mostraram alterações na espessura da parede do VE (diferença média LS: -0,18 mm [IC 95% -0,74, 0,38]) e tensão longitudinal (diferença média LS: -0,4% [IC 95% -1,2, 0,4]) com tratamento com AMVUTTRA® em relação ao placebo. A diminuição da espessura da parede do VE e a tensão longitudinal representam melhorias.

Para avaliar o acometimento amiloide cardíaco, foi realizada a cintilografia com tecnécio na linha de base e no Mês 18 em centros selecionados. Nessa coorte planejada, a captação de tecnécio bisfosfonatos foi avaliada nos pacientes tratados com AMVUTTRA® e analisada de forma quantitativa através da razão coração/pulmão contra-lateral (C/CL) e captação total normalizada do VE. Houve redução (melhora) da razão C/CL em relação à linha de base em 64,6% (31/48) dos pacientes tratados com AMVUTTRA® com avaliações feitas na linha de base e no Mês 18. Quando os pacientes com avaliações disponíveis foram analisados pela captação total normalizada do VE, uma redução (melhora) em relação aos valores basais foi observada em 68,1% (32/47) dos pacientes tratados com AMVUTTRA®.

Dada a rápida progressão observada em pacientes não tratados, os dados dão suporte ao início precoce do tratamento com AMVUTTRA® para prevenir a progressão da doença.

Amiloidose wtATTR ou hATTR com cardiomiopatia

A eficácia de AMVUTTRA® foi demonstrada em um ensaio clínico global, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (HELIOS-B) em pacientes adultos com amiloidose ATTR com cardiomiopatia. Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber 25 mg de AMVUTTRA® de forma subcutânea a cada 3 meses ou placebo. Na linha de base, 40% dos pacientes estavam recebendo tratamento com tafamidis. A atribuição do tratamento foi estratificada pelo uso de tafamidis na linha de base, tipo de amiloidose (amiloidose wtATTR ou hATTR), e pela gravidade da doença e idade na linha de base (classe New York Heart Association (NYHA) I ou II e idade <75 anos versus todas outras). A Tabela 2 detalha as características demográficas e da doença na linha de base.

Tabela 2 Características demográficas e da doença na linha de base dos pacientes do HELIOS-B

Característica	**População Total**	
	AMVUTTRA® (N=326)	**Placebo (N=328)**
Idade – anos		
Mediana (mínimo, máximo)	77 (45, 85)	76 (46, 85)
Sexo (%)		
Masculino	91.7	93.3
Feminino	8.3	6.7
Raça (%)		
Caucasiana	85.0	83.8
Negra ou Afroamericana	7.1	7.3
Asiática	5.5	5.8
Não reportada	1.8	2.4
Outra	0.6	0.6
Tipo de Amiloidose ATTR (%)		
wtATTR	88.7	88.1
hATTR	11.3	11.9
Classe NYHA (%)		
NYHA Classe I	15.0	10.7
NYHA Classe II	76.7	78.7
NYHA Classe III	8.3	10.7

Abreviações: ATTR = amiloidose mediada por transtirretina; NYHA = New York Heart Association; hATTR = amiloidose ATTR hereditária; wtATTR = amiloidose ATTR do tipo selvagem

O desfecho primário de eficácia foi o desfecho composto de mortalidade por todas as causas e eventos CV recorrentes (hospitalizações por evento CV e visitas de urgência por insuficiência cardíaca [UIC]) durante o período duplo-cego de tratamento até 36 meses, avaliados na população total e na população em monoterapia (definida por pacientes que não estavam recebendo tafamidis na linha de base).

AMVUTTRA® reduziu significativamente o risco de mortalidade por todas as causas e eventos CV recorrentes comparado ao placebo na população total e na população em monoterapia em 28,2% e 32,8%, respectivamente (Tabela 3). Do número total de eventos CV, 87,9% foram hospitalizações por evento CV, e 12,1% foram visitas UIC. Uma curva de Kaplan-Meier ilustrando o tempo para o primeiro evento CV ou mortalidade por todas as causas é apresentada na Figura 7.
Ambos os componentes do desfecho composto primário contribuíram individualmente para o efeito do tratamento na população total e na população em monoterapia (Tabela 3).
Na análise secundária de desfecho de mortalidade por todas as causas incluindo dados até o Mês 42, incorporando o período duplo-cego e até 6 meses adicionais de dados de sobrevida de todos os

pacientes, AMVUTTRA® levou a uma redução de 35,5% no risco de morte em relação ao placebo na população total (taxa de risco: 0,645; 95% IC: 0,463, 0,898; *p*=0,0098), e a uma redução de 34,5% na população em monoterapia (taxa de risco: 0,655; 95% IC: 0,440, 0,973; *p*=0,0454).

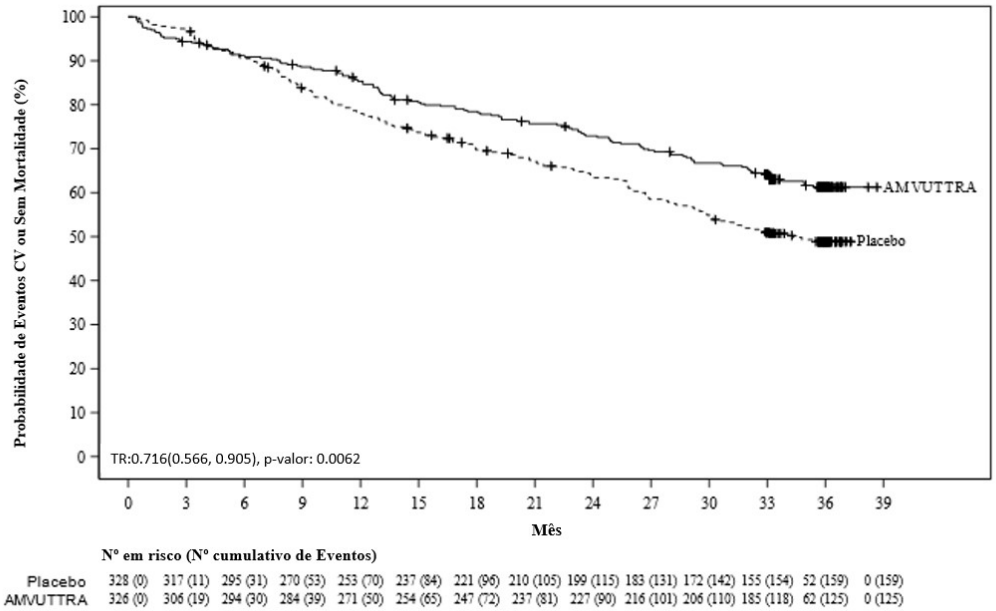
Tabela 3 Desfecho composto primário e seus componentes individuais no HELIOS-B

Desfecho		População Total		População monoterapia	
		AMVUTTRA® (N=326)	**Placebo (N=328)**	**AMVUTTRA® (N=196)**	**Placebo (N=199)**
Desfecho composto primário[a]	Taxa de Risco (IC 95%)[b] *p*-valor[b]	0.718 (0.555, 0.929) 0.0118		0.672 (0.487, 0.929) 0.0162	
Componentes do Desfecho Composto Primário					
Mortalidade por todas as causas	Taxa de Risco (IC 95%)[c] *p*-valor[c]	0.694 (0.490, 0.982) 0.0389		0.705 (0.467, 1.064) 0.1179	
Hospitalizações por eventos CV e visitas UIC	Taxa de Risco Relativo (IC 95%)[d] *p*-valor[d]	0.733 (0.610, 0.882) 0.0010		0.676 (0.533, 0.857) 0.0012	

Abreviações: IC=intervalo de confiança; CV=cardiovascular; UIC=urgência por insuficiência cardíaca
Transplante cardíaco e implantação de dispositivo de assistência ventricular são tratados como morte. Mortes após descontinuação do estudo foram incluídas na análise do componente de morte por todas as causas

[a] Desfecho composto primário definido como: resultado composto de mortalidade por todas as causas e eventos CV recorrentes. A análise primária incluiu ao menos um seguimento de 33 meses (até 36 meses) em todos os pacientes.
[b] Taxa de Risco (IC 95%) e *p*-valor são baseados no modelo de Andersen-Gill modificado.
[c] Taxa de Risco (IC 95%) é baseada em um modelo de Cox de proporcionalidade de risco e o *p*-valor e baseado no teste log-rank.
[d] Taxa de risco relativa (IC 95%) e *p*-valor são baseados em um modelo de regressão de Poisson.

Figura 7. Tempo para o primeiro evento CV ou mortalidade por todas as causas (população total)

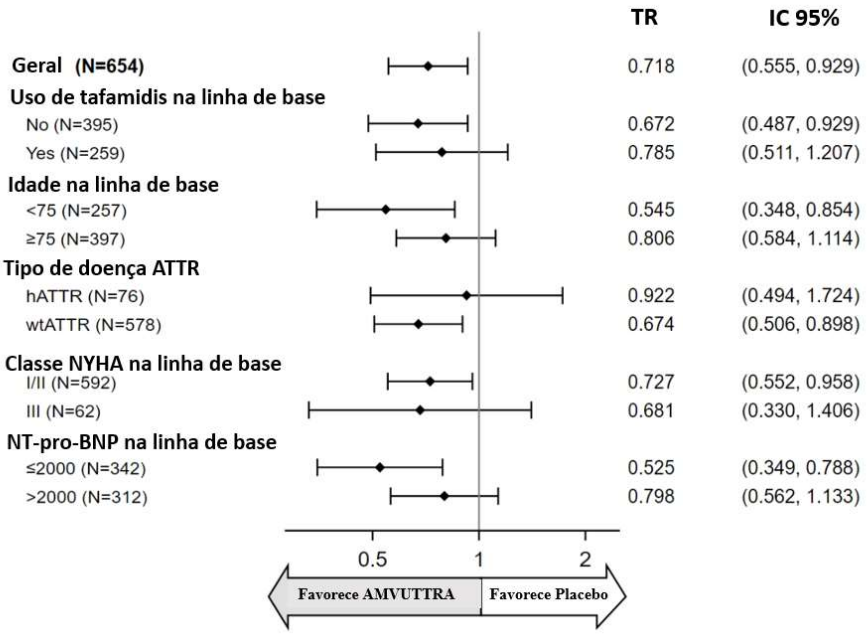


Abreviações: IC=intervalo de confiança; CV=cardiovascular; TR = taxa de risco.

Transplante cardíaco e implantação de dispositivo de assistência ventricular são tratados como morte. Curvas de Kaplan-Meier são ajustadas pelas características basais da doença usando o método de ponderação de probabilidade inversa de tratamento. Taxa de Risco (IC 95%) é baseada em um modelo de Cox de proporcionalidade de risco e o *p*-valor e baseado no teste log-rank.

Os resultados da análise de subgrupos do desfecho composto primário favoreceu AMVUTTRA® em todos os subgrupos pré-especificados na população total e na população em monoterapia (Figura 8).

Figura 8. Análises de subgrupos do desfecho composto primário (população total)



Abreviações: ATTR = amiloidose mediada por transtirretina; IC = interval de confiança; hATTR = amiloidose hereditária mediada por transtirretina; TR = taxa de risco; NT-proBNP = fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; NYHA = New York Heart Association; wtATTR = amiloidose mediada por transtirretina do tipo selvagem.
TR e IC 95% são baseados na análise de modelos de Andersen-Gill modificada

Os efeitos do tratamento do AMVUTTRA® na capacidade funcional, no estado de saúde, na qualidade de vida relatada pelo paciente e na gravidade dos sintomas de insuficiência cardíaca foram avaliados através da alteração da linha de base até o Mês 30 no Teste de Caminhada de 6 Minutos (6-MWT), na pontuação do Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City - Resumo Geral (KCCQ-OS) e na classe NYHA, respectivamente. A pontuação do KCCQ-OS é composta por quatro domínios, incluindo Sintomas Totais (Frequência de Sintomas e Carga de Sintomas), Limitação Física, Qualidade de Vida e Limitação Social. A pontuação do Resumo Geral e as pontuações dos domínios variam de 0 a 100, sendo que as pontuações mais elevadas representam um melhor estado de saúde.
Foi observado um efeito de tratamento estatisticamente significativo a favor de AMVUTTRA® para a distância 6-MWT, pontuação KCCQ-OS e na estabilidade ou melhora da classe NYHA, tanto na população geral como na população em monoterapia (Tabela 4), com resultados consistentes em todos os subgrupos. O efeito do tratamento no KCCQ-OS foi consistente em todas as pontuações dos quatro domínios.

Tabela 4. Mudança desde a linha de base até o Mês 30 na distância 6-MWT, escore KCCQ-OS e classe NYHA

	População Total		**População monoterapia**	
	AMVUTTRA ® (N=326)	**Placebo (N=328)**	**AMVUTTRA ® (N=196)**	**Placebo (N=199)**
6-MWT (metros)				
Média na linha de base (DP)	372 (104)	377 (96)	363 (103)	373 (98)
Mudança desde a linha de base até o Mês 30, Média LS (EP)[a]	-45 (5)	-72 (5)	-60 (7)	-92 (6)
Diferença do Tratamento em relação ao Placebo, Diferença da Média LS (IC 95%) *p*-valor[a,b]	26 (13, 40) <0.0001		32 (14, 50) 0.0005	
KCCQ-OS (pontos)				
Média na linha de base (DP)	73 (19)	72 (20)	70 (20)	70 (21)
Mudança desde a linha de base até o Mês 30, Média LS (EP)[a]	-10 (1)	-15 (1)	-11 (2)	-19 (2)
Diferença do Tratamento em relação ao Placebo, Diferença da Média LS (IC 95%) *p*-valor[a,b]	6 (2, 9) 0.0008		9 (4, 13) 0.0003	
Classe NYHA				
Pacientes com estabilidade ou melhora da classe NYHA no Mês 30 (%)	68	61	66	56
Diferença em relação ao Placebo, (%) (IC 95%) [c] *p*-valor[c]	9 (1, 16) 0.0217		13 (3, 22) 0.0121	

Abreviações: 6-MWT = teste de caminhada de 6 minutos; KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, LS = mínimos quadráticos; IC = intervalo de confiança; DP = Desvio padrão; EP = Erro padrão; NYHA = New York Heart Association
[a] Para a avaliação em falta devido a morte (incluindo transplante cardíaco e dispositivo de assistência ventricular esquerda) e incapacidade de caminhar em virtude da progressão da doença ATTR (aplicável apenas ao 6-MWT), Os dados foram imputados a partir da reamostragem das piores 10% alterações observadas.
[b] Estimado a partir do modelo MMRM (modelo de efeito misto de medidas repetidas)[c] Baseado no método Cochran-Mantel-Haenszel.

Os biomarcadores cardíacos associados à insuficiência cardíaca NT-proBNP e Troponina I mostraram uma redução em relação ao placebo, favorecendo o AMVUTTRA® na população geral. A razão da mudança da média geométrica entre o AMVUTTRA® e o placebo desde a linha de base até ao Mês 30 foi de 0,68 [IC 95% 0,61, 0,76] para o NT-proBNP (32% de redução relativa na alteração), e 0,68 [95% CI 0,62, 0,75] para a Troponina I (32% de redução relativa na alteração). A alteração mediana desde a linha de base até ao Mês 30 nos níveis de NT-proBNP e Troponina I demonstrou uma estabilidade relativa nos pacientes com vutrisirana (NT-proBNP: aumento de 9%; Troponina I: diminuição de 10%), enquanto os níveis nos pacientes com placebo demonstraram uma piora (NT-proBNP: aumento de 52%; Troponina I: aumento de 22%). Os resultados na população em monoterapia mostraram uma redução relativa na alteração para a vutrisirana em comparação com o placebo de 43% e 45% para o NT-proBNP e Troponina I, respectivamente.

Os ecocardiogramas avaliados centralmente mostraram uma redução em relação ao placebo, favorecendo AMVUTTRA®, na espessura da parede do VE (diferença média LS: -0,4 mm [IC 95% -0,8, -0,0]) e na deformação longitudinal (diferença média LS: -1,23% [IC 95% -1,73, -0,73]) na população total. Os resultados na população em monoterapia foram consistentes.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1 Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Em pacientes com amiloidose ATTR, as proteínas séricas TTR mutantes e/ou do tipo selvagem formam depósitos amiloides nos tecidos causando polineuropatia (tipicamente em amiloidose hATTR) e/ou cardiomiopatia (em amiloidose hATTR e amiloidose wtATTR) progressivas.

A vutrisirana é um siRNA de cadeia dupla, quimicamente modificado, que tem como alvos específicos as formas mutante e selvagem do RNA mensageiro (mRNA) da TTR.
Através de um processo natural chamado RNA de interferência (RNAi), a vutrisirana causa a degradação catalítica do mRNA da TTR no fígado, resultando em uma redução da proteína TTR sérica e consequente redução da formação de depósitos amiloides nos tecidos.

Características farmacodinâmicas

No estudo HELIOS-A, os efeitos farmacodinâmicos de 25 mg de AMVUTTRA® administrado por via subcutânea uma vez a cada 3 meses foram avaliados em pacientes com amiloidose hATTR com polineuropatia. Os níveis médios da TTR sérica foram reduzidos rapidamente em 64% dos valores da linha de base já no Dia 22, com redução de TTR próxima do estado estacionário na Semana 6, atingindo 73% de redução em relação aos valores basais. Com administração repetida a cada 3 meses, reduções médias de TTR sérica após 9 e 18 meses de tratamento foram de 83% e 88%, respectivamente. Reduções semelhantes de TTR foram observadas independentemente do genótipo (V30M ou não V30M), uso anterior do estabilizador de TTR, peso, sexo, idade ou raça.

No estudo HELIOS-B, os efeitos farmacodinâmicos de 25 mg de AMVUTTRA® administrado por via subcutânea uma vez a cada 3 meses foram avaliados em pacientes com amiloidose ATTR com cardiomiopatia. O perfil de redução média da TTR sérica no HELIOS-B foi semelhante ao observado no HELIOS-A, e consistente em todos os subgrupos estudados (idade, sexo, raça, peso corporal, estado do anticorpo antidroga [AAD], tipo de doença ATTR (wtATTR ou hATTR), classe NYHA e uso de tafamidis na linha de base).

A TTR sérica é uma transportadora da proteína de ligação do retinol, que facilita o transporte da vitamina A no sangue. No HELIOS-A, AMVUTTRA® diminuiu os níveis séricos de vitamina A, com pico de redução média no estado estacionário e reduções de vale de 70% e 63%, respectivamente [ver item 5. Advertências e Precauções e Interferências com testes laboratoriais e diagnósticos no item 6. Interações Medicamentosas]. No HELIOS-B, as reduções de vitamina A sérica foram consistentes com as observadas no HELIOS-A.

<u>Eletrofisiologia Cardíaca</u>

A vutrisirana não teve efeito no intervalo QTc em indivíduos saudáveis que receberam doses até 300 mg. Não foi realizado um estudo QT completo e dedicado com vutrisirana.

3.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas de AMVUTTRA® foram caracterizadas pela medição das concentrações plasmáticas e urinárias da vutrisirana.

<u>Absorção</u>

Após a administração subcutânea, a vutrisirana é rapidamente absorvida com um tempo até a concentração plasmática máxima (t_{max}) de 3,0 (intervalo: 2,0 a 6,5) horas. No regime de dosagem recomendado de 25 mg uma vez a cada 3 meses por via subcutânea, a média (% coeficiente de variação [% CV]) das concentrações máximas no estado estacionário (C_{max}) e a área sob a curva de concentração/tempo de 0 a 24 horas (AUC_{0-24}) foram de 0,12 µg / mL (64,3%) e 0,80 µg·h/mL (35,0%), respectivamente. Não houve acúmulo de vutrisirana no plasma após doses trimestrais repetidas.

Distribuição

A vutrisirana liga-se a proteínas plasmáticas em mais de 80% no intervalo de concentração observado em humanos na dose de 25 mg uma vez a cada 3 meses por via subcutânea. A ligação da vutrisirana a proteínas plasmáticas foi dependente da concentração e diminuiu com o aumento das concentrações de vutrisirana (de 78% a 0,5 µg/mL para 19% a 50 µg/mL). A estimativa da população para o volume aparente de distribuição do compartimento central (V_d/F) de vutrisirana em humanos foi de 10,2 L (% Erro padrão relativo [EPR] = 5,71%). A vutrisirana é distribuída principalmente no fígado após administração subcutânea.

Metabolismo

A vutrisirana é metabolizada por endo e exonucleases em fragmentos curtos de nucleotídeos de tamanhos variados no fígado. Não havia metabólitos circulantes importantes em humanos. Estudos *in vitro* indicam que a vutrisirana não sofre metabolização pelas enzimas CYP450.

Eliminação

Após uma dose subcutânea única de 25 mg, a mediana da depuração plasmática aparente foi de 21,4 (intervalo: 19,8, 30,0) L/h. A meia-vida de eliminação terminal mediana ($t_{1/2}$) de vutrisirana foi de 5,23 (intervalo: 2,24, 6,36) horas. Após uma única dose subcutânea de 5 a 300 mg, a fração média do fármaco inalterado eliminado na urina variou de 15,4 a 25,4% e a depuração renal média variou de 4,45 a 5,74 L/h para vutrisirana.

Linearidade/não linearidade

Após doses subcutâneas únicas ao longo do intervalo de dose de 5 a 300 mg, a C_{max} da vutrisirana demonstrou ser proporcional à dose, enquanto a área sob a curva de concentração-tempo desde o momento da dosagem extrapolada até o infinito (ASCt∞) e a área sob a curva de concentração-tempo desde o momento da dosagem até a última concentração mensurável (ASC_{ultimo}) foram ligeiramente superiores à proporcionalidade da dose.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

As análises farmacocinéticas/farmacodinâmicas populacionais em indivíduos saudáveis e pacientes com amiloidose hATTR (n = 202) demonstraram uma relação dose-dependente entre as concentrações hepáticas de vutrisirana previstas e as reduções na TTR sérica. As reduções médias de pico, vale e média de TTR previstas pelo modelo foram de 88, 86% e 87%, respectivamente, confirmando a variabilidade mínima de pico a vale ao longo do intervalo de dosagem de 3 meses. A análise de covariância indicou redução de TTR semelhante em pacientes com insuficiência renal leve a moderada ou insuficiência hepática leve, bem como por sexo, raça, uso anterior de estabilizadores de TTR, genótipo (V30M ou não V30M), idade e peso.

3.3 Populações especiais

Sexo e Raça

Estudos clínicos não identificaram diferenças clinicamente significativas nos parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio de vutrisirana ou redução de TTR com base em sexo ou raça.

Deficiência Hepática

Estudos clínicos não indicaram impacto em casos de insuficiência hepática leve (bilirrubina total ≤1 x LSN e AST >1 x LSN, ou bilirrubina total >1,0 a 1,5 x LSN e qualquer AST) ou insuficiência hepática moderada (bilirrubina total >1,5 a 3 × LSN e qualquer AST) na exposição a AMVUTTRA® ou redução de TTR em comparação com pacientes com função hepática normal. AMVUTTRA® não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Comprometimento Renal

Estudos clínicos não indicaram nenhum impacto em casos de insuficiência renal leve ou moderada (eTFG ≥30 a <90 mL/min/1,73m^2) na exposição a AMVUTTRA® ou redução de TTR em comparação com indivíduos com função renal normal. AMVUTTRA® não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave ou doença renal em estágio terminal.

3.4 Idade

Pacientes Pediátricos

A segurança e eficácia do AMVUTTRA® não foram estudadas em crianças ou adolescentes menores de 18 anos.

Pacientes idosos

No estudo aberto HELIOS-A, 46 (38%) dos pacientes tratados com AMVUTTRA® eram ≥ 65 anos e destes, 7 (5,7%) pacientes tinham ≥75 anos. Não houve diferenças significativas nos parâmetros farmacocinéticos de estado de equilíbrio ou na redução da TTR entre pacientes <65 anos e ≥65 anos.

No estudo HELIOS-B, 299 (91,7%) pacientes tratados com AMVUTTRA® tinham ≥65 anos de idade, com uma idade mediana de 77,0 anos, e destes, 203 (62,3%) tinham ≥75 anos de idade. Não houve diferenças significativas nos parâmetros farmacocinéticos no estado estacionário ou na redução de TTR por idade do paciente no HELIOS-B.

3.5 Dados de segurança pré-clínicos

Farmacologia Animal/Toxicologia

A vutrisirana é farmacologicamente ativa em macacos, mas não em roedores ou coelhos.

Em macacos, doses subcutâneas (SC) únicas de vutrisirana de 0,3 e 1 mg/kg provocaram reduções máximas de 60% e 95% nas concentrações séricas de proteína TTR, respectivamente. Doses SC repetidas uma vez ao mês de vutrisirana a 1 e 3 mg/kg resultaram em reduções máximas >95% nas concentrações séricas de proteína TTR. A administração SC repetida uma vez por mês de vutrisirana a ≥30 mg/kg resultou nas reduções sustentadas esperadas da linha de base na TTR circulante (até 99%) e vitamina A (até 89%). Não houve achados toxicológicos aparentes associados às reduções de TTR ou vitamina A. Os exames oftálmicos, eletrorretinogramas e histopatologia do olho se apresentaram normais.

Não houve efeitos da vutrisirana no sistema cardiovascular, respiratório ou nervoso central em macacos, com o nível de efeito adverso não observado (NOEL) de 300 mg/kg (a dose mais elevada avaliada).

Nos estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e macacos, com administração de uma vez por mês, nenhum órgão-alvo de toxicidade foi identificado na maior dosagem testada (150 e 300 mg/kg, respectivamente, com ASC de exposições múltiplas de 1084 e 3832 vezes, respectivamente, quando comparado com as exposições alcançadas na dose humana máxima recomendada [DHMR] de AMVUTTRA®, 25 mg administrados a cada 3 meses quando normalizado para o esquema de dosagem).

Com base na ausência de resultados em estudos não clínicos, a vutrisirana não é considerada como tendo um potencial imunoestimulador ou de imunotoxicidade.

Carcinogenicidade

Em um estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos Sprague Dawley, vutrisirana não foi carcinogênica nos níveis de dose mais altos testados (15 mg/kg [uma vez por mês] ou 15 mg/kg [uma vez a cada 3 meses] em machos e 25 mg/kg [uma vez por mês] ou 25 mg/kg [uma vez a cada 3 meses] em fêmeas). Quando normalizado para o esquema de dosagem clínica de uma vez a cada 3 meses, as margens de exposição baseadas em AUC a 15 mg/kg (uma vez por mês) e a 25 mg/kg (uma vez por mês) para ratos machos e fêmeas, respectivamente, são 57x e 52x a exposição humana na DHMR.
Num estudo de carcinogenicidade de 2 anos em camundongos CD-1, a vutrisirana não foi carcinogênica na dose mais elevada testada em machos (13 mg/kg [uma vez por mês]). Quando normalizado para o esquema de dosagem clínica de uma vez a cada 3 meses, a margem de exposição baseada na AUC a 13 mg/kg (uma vez por mês) para camundongos machos é 26× a exposição humana no DHMR. Em camundongos fêmeas tratados uma vez por mês com vutrisirana a 3, 9 ou 18 mg/kg, foi observada uma tendência estatisticamente significativa dependente da dose para adenomas e carcinomas hepatocelulares combinados. Dada a ausência destes resultados nos machos e a ausência de lesões pré-neoplásicas no fígado das fêmeas, a relevância clínica destes resultados em ratos fêmeas não é clara.
Genotoxicidade
A vutrisirana não foi mutagênica no ensaio de mutação reversa bacteriana, clastogênica ou aneugênica no ensaio de aberração cromossômica em linfócitos periféricos de sangue humano e não induziu a formação de micronúcleo na medula óssea de rato após administração subcutânea.
Teratogenicidade
Em um estudo embrio-fetal em ratas grávidas, a vutrisirana foi administrada por via subcutânea em doses de 0, 3, 10 ou 30 mg/kg/dia durante a organogênese (dias de gestação [DG] 6-17). A administração de vutrisirana resultou em toxicidade materna a 30 mg/kg. Não foram observadas malformações fetais externas, viscerais ou esqueléticas relacionadas com a vutrisirana ≤30 mg/kg. Com base nos efeitos adversos sobre o peso corporal materno e/ou ganho de peso corporal, consumo de alimentos e aumento do parto prematuro e perda pós-implantação a 30 mg/kg, o nível materno sem efeito adverso observado (NOAEL) foi de 10 mg/kg, que é 323 vezes a DHMR normalizada para 0,005 mg/kg/dia. Com base em uma redução adversa nos pesos corporais fetais a ≥10 mg/kg, o NOAEL fetal da vutrisirana foi de 3 mg/kg, que é 97 vezes a DHMR normalizada.
Em um estudo de desenvolvimento embrio-fetal em coelhas grávidas, a vutrisirana foi administrada por via subcutânea em doses de 0, 3, 10 ou 30 mg/kg/dia durante a organogênese (DG 7-19). Nenhum efeito adverso no desenvolvimento embrio-fetal foi observado a ≤30 mg/kg, que é 1935 vezes a DHMR normalizada.
Em um estudo de desenvolvimento pré-natal/ pós-natal, vutrisirana foi administrada por via subcutânea a ratos fêmeas grávidas em DG 7, 13, 19 e nos dias de lactação 6, 12 e 18 nas doses de 0, 5, 10 ou 20 mg / kg. Não houve efeito sobre o crescimento e desenvolvimento da prole com ≤20 mg/kg
Comprometimento da fertilidade
A administração de vutrisirana por via subcutânea em doses semanais de 0, 15, 30 ou 70 mg/kg em ratos machos e fêmeas antes e durante o acasalamento, e continuada em fêmeas até o dia 6 da gestação presumida, não resultou em efeitos adversos sobre os desfechos de fertilidade masculina ou feminina avaliadas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

AMVUTTRA® é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade grave à vutrisirana ou seus excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Níveis reduzidos de vitamina A sérica e suplementação recomendada
Ao reduzir a proteína TTR sérica, o tratamento com AMVUTTRA® leva a uma diminuição nos níveis de vitamina A sérica. A suplementação na quantidade diária recomendada de vitamina A é aconselhada para pacientes que utilizam AMVUTTRA®. Os níveis séricos de vitamina A não devem ser utilizados para orientar a suplementação de vitamina A durante o tratamento com AMVUTTRA® [ver Interferências com testes laboratoriais e diagnósticos no item 6. Interações Medicamentosas e Características farmacodinâmicas no item 3. Características Farmacológicas].
Os sintomas oculares podem ocorrer em pacientes com amiloidose hATTR devido à deposição amiloide no olho. Se um paciente desenvolve sintomas oculares sugestivos de deficiência de vitamina A (por exemplo, cegueira noturna), recomenda-se o encaminhamento a um oftalmologista.

Fertilidade, gravidez e lactação
Fertilidade
Não há dados sobre os efeitos do AMVUTTRA® na fertilidade humana.
Nenhum impacto na fertilidade masculina ou feminina foi detectado em estudos com animais [ver Dados de segurança pré-clínicos – Comprometimento da fertilidade no item 3. Características Farmacológicas].
Gravidez
Categoria C de gravidez
AMVUTTRA® não é recomendado para uso durante a gravidez.
Não há dados sobre o uso de AMVUTTRA® em gestantes.
Os efeitos de uma redução nos níveis de TTR sérica materna ou vitamina A sérica no feto são desconhecidos [ver Características farmacodinâmicas no item 3. Características Farmacológicas].
Nenhum efeito adverso na gravidez ou no desenvolvimento embrio-fetal relacionado à vutrisirana foi observado em ratos em 97 vezes, e em coelhos em 1935 vezes, a dose humana máxima recomendada [ver Dados de segurança pré-clínicos – Teratogenicidade no item 3. Características Farmacológicas].

A prescrição desse medicamento para mulheres em idade fértil deve ser acompanhada de métodos anticoncepcionais adequados, com orientação sobre os riscos de seu uso e acompanhamento médico rigoroso.
Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Mulheres com potencial para engravidar
Recomenda-se que as mulheres com potencial para engravidar utilizem métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com AMVUTTRA®. Se uma mulher pretende engravidar, recomenda-se interromper o tratamento com AMVUTTRA® e monitorar os níveis séricos de vitamina A. Os níveis séricos de vitamina A podem permanecer reduzidos por mais de 12 meses após a última dose de AMVUTTRA®.
Lactação

Não há informações sobre a presença de AMVUTTRA® no leite humano, os efeitos no lactente ou na produção de leite. Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica de AMVUTTRA® da mãe e quaisquer efeitos adversos potenciais sobre o bebê amamentado ou pela condição materna subjacente.

Efeitos na capacidade de dirigir e usar máquinas

Não foram realizados estudos com AMVUTTRA® para avaliar os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas durante o tratamento. O AMVUTTRA® é considerado como tendo nenhuma ou insignificante influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento/Medicamento

Não foram realizados estudos clínicos sobre interação medicamentosa. Não se espera que AMVUTTRA® cause interações medicamentosas ou seja afetado por inibidores ou indutores das enzimas do citocromo P450, ou module a atividade dos transportadores de medicamentos.

Medicamento/alimento

Não aplicável.

Interferências com testes laboratoriais e diagnósticos

A TTR sérica é uma transportadora da proteína de ligação ao retinol, que facilita o transporte da vitamina A no sangue. O tratamento com AMVUTTRA® reduz os níveis séricos de TTR, o que resulta em níveis reduzidos de proteína de ligação ao retinol e vitamina A sérica. No entanto, o transporte e a captação de vitamina A pelos tecidos podem ocorrer por meio de mecanismos alternativos na ausência da proteína de ligação ao retinol. Como resultado, os testes laboratoriais para vitamina A sérica não refletem a quantidade total de vitamina A no corpo e não devem ser usados para orientar a suplementação de vitamina A durante o tratamento com AMVUTTRA® [ver Níveis reduzidos de vitamina A sérica e suplementação recomendada no item 5. Advertências e Precauções, e Características Farmacodinâmicas no item 3. Características Farmacológicas].

7. CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO

AMVUTTRA® pode ser armazenado em temperatura ambiente (até 30°C) ou na geladeira (2°C a 8°C). Não congelar.

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número do lote e data de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Inspecione visualmente a solução do medicamento quanto a partículas e descoloração. Não use se estiver descolorida ou com partículas.

AMVUTTRA® é uma solução estéril, sem conservantes, límpida, incolor a amarela para injeção subcutânea. AMVUTTRA® é fornecido como uma solução de 0,5 mL preenchida em uma seringa de 1 mL de uso único feita de vidro Tipo I, com agulha de aço inoxidável de calibre 29 com proteção de agulha. Os componentes da seringa preenchida não são feitos de látex de borracha natural.

AMVUTTRA® está disponível em embalagens contendo uma seringa preenchida de uso único.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

8.1 Geral

Injeção para uso subcutâneo.

AMVUTTRA® deve ser administrado por um profissional de saúde.

A dose recomendada de AMVUTTRA® é de 25 mg administrado por injeção subcutânea uma vez a cada 3 meses (trimestral).

8.2 Dose perdida

Se uma dose for perdida, administrar o AMVUTTRA® o mais rápido possível. Retomar a dosagem a cada 3 meses (trimestral) a partir da dose administrada mais recentemente.

8.3 Populações especiais

Pacientes Pediátricos

A segurança e eficácia do AMVUTTRA® não foram estudadas em crianças ou adolescentes menores de 18 anos.

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos com mais de 65 anos [ver Propriedades farmacocinéticas no item 3. Características Farmacológicas].

Insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina total ≤1 x limite superior de aminotransferase aspartato (AST) >1 x LSN, ou bilirrubina total >1,0 a 1,5 x LSN e qualquer AST) ou moderada (bilirrubina total >1,5 a 3 × LSN e qualquer AST)[ver Propriedades farmacocinéticas no item 3. Características Farmacológicas]. AMVUTTRA® não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático grave.

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada (taxa de filtração glomerular estimada [eTFG] ≥30 a <90 mL/min/1,73m^2) [ver Propriedades farmacocinéticas no item 3. Características Farmacológicas]. AMVUTTRA® não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave ou doença renal em estágio terminal.

8.4 Preparação e Administração

Apenas para uso subcutâneo [ver item 8.1 Geral].

AMVUTTRA® é fornecido como uma seringa preenchida de uso único. Inspecionar visualmente a solução do medicamento para material particulado e descoloração. Não usar se descolorido ou se partículas estiverem presentes.

Antes da administração, se armazenado a frio, permitir o aquecimento de AMVUTTRA®, deixando a caixa em temperatura ambiente por cerca de 30 minutos.

- Administrá-lo com injeção subcutânea em um dos seguintes locais: abdômen, coxas ou braços superiores. Não injetar em tecido cicatricial ou áreas avermelhadas, inflamadas ou inchadas.
- Se injetar no abdômen, evitar a área ao redor do umbigo.

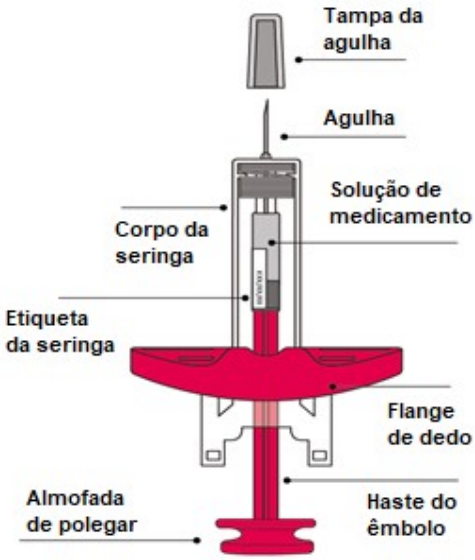
PREPARAÇÃO E MANUSEIO

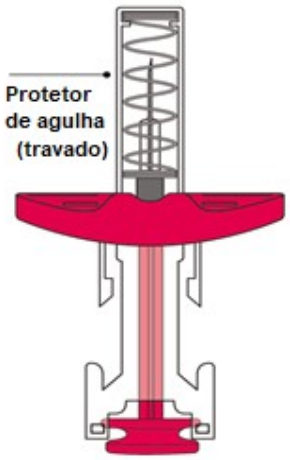
AMVUTTRA® deve ser administrado por um profissional de saúde.

A dose recomendada de AMVUTTRA® é de 25 mg administrada por injeção subcutânea uma vez a cada 3 meses. Cada dose de 25 mg é administrada usando uma única seringa preenchida. Cada seringa preenchida é para uso único apenas.

Como a seringa parece antes e depois do uso:

Antes do uso **Após o uso**





1. **Preparo da seringa.**

Se armazenado a frio, deixar a seringa aquecer mantendo-a em temperatura ambiente por 30 minutos antes do uso.
Remover a seringa da embalagem segurando o corpo da seringa.
Não tocar na haste do êmbolo até que esteja pronto para injetar.
AMVUTTRA® é uma solução estéril, livre de conservantes, clara e incolor para amarela. Inspecionar visualmente a solução. **Não** usar se contiver material particulado ou se estiver turvo ou descolorido.
Verificar:

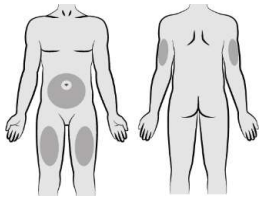
- A seringa não está danificada, por exemplo, rachada ou vazando
- A tampa da agulha está presa à seringa
- Data de validade no rótulo da seringa.

Não utilizar a seringa se houver problemas durante a verificação da seringa.

2. **Escolher o local de injeção**

Escolher um local de injeção nas seguintes áreas: abdômen, coxas ou braços superiores.
Evitar:

- Área ao redor do umbigo
- Tecido cicatricial ou áreas avermelhadas, inflamadas ou inchadas.



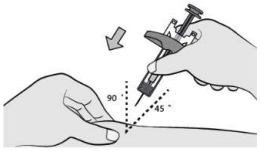
Limpar o local de injeção escolhido.

3. **Preparar para injeção**

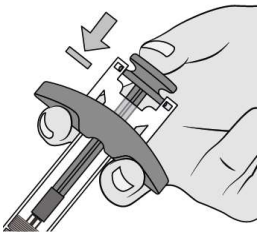
Segurar o corpo da seringa com uma mão. Puxar a tampa da agulha para fora com a outra mão e descartar a tampa da agulha imediatamente. É normal ver uma gota de líquido na ponta da agulha.
Não tocar na agulha ou deixar tocar em qualquer superfície.
Não voltar a tampar a seringa.
Não utilizar a seringa se ela cair.

4. **Executar a injeção**

Apertar e elevar a pele limpa.
Inserir totalmente a agulha na pele apertada em um ângulo de 45-90°.



Injetar todo o medicamento
Empurre a haste do êmbolo o máximo que puder para administrar a dose e ativar a proteção da agulha.



Soltar a haste do êmbolo para permitir que a proteção da agulha cubra a agulha.
Não bloquear o movimento da haste do êmbolo.

5. **Descartar a seringa**

Descartar imediatamente a seringa usada em um recipiente para objetos cortantes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

9.1 Estudos Clínicos

Dois estudos clínicos multicêntricos randomizados de Fase 3 (HELIOS-A e HELIOS-B), avaliaram a segurança de AMVUTTRA® em 448 pacientes com amiloidose ATTR, incluindo 122 pacientes com amiloidose hATTR com polineuropatia (HELIOS-A) e 326 pacientes com amiloidose hATTR ou wtATTR com cardiomiopatia (HELIOS-B). Destes, durante o estudo HELIOS-A, 118 pacientes receberam tratamento por ≥18 meses. A duração média do tratamento foi de 18,8 meses (intervalo: 1,7 - 19,4 meses). No período duplo-cego do HELIOS-B, 257 pacientes receberam tratamento por ≥30 meses e 77 pacientes receberam tratamento por ≥36 meses; a duração média do tratamento foi de 30,7 meses (intervalo: 0,6 a 38,7 meses).

Amiloidose hATTR com Polineuropatia

Durante o período de tratamento de 18 meses de HELIOS-A, o perfil de segurança do AMVUTTRA® foi geralmente consistente em todos os subgrupos, incluindo idade, sexo, raça, peso, região geográfica, genótipo, estágio da doença e pacientes que preencheram os critérios predefinidos para envolvimento cardíaco (ventrículo esquerdo [VE] com espessura da parede ≥13 mm na avaliação basal, sem história de hipertensão ou doença da válvula aórtica).

Amiloidose wtATTR ou hATTR com Cardiomiopatia

No período duplo-cego do HELIOS-B de até 36 meses, a natureza, frequência e gravidade dos eventos adversos em pacientes tratados com AMVUTTRA® foram semelhantes aos do placebo. Não foram identificadas reações adversas. O perfil de segurança do AMVUTTRA® no HELIOS-B foi consistente em todos os subgrupos estudados, incluindo idade, sexo, raça, região geográfica, tipo de amiloidose ATTR (hATTR ou wtATTR), uso de tafamidis na linha de base e classe NYHA.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas associadas ao AMVUTTRA® e observadas em estudos clínicos estão tabuladas abaixo.

A frequência das reações adversas é expressa de acordo com as seguintes categorias:

- Comum (≥ 1/100 a < 1/10)

Tabela 5 Reações adversas relatadas para AMVUTTRA®

Sistema de classificação de órgãos	Reação Adversa	Frequência
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Reação do local de injeção	Comum

Durante o período de tratamento de 18 meses do estudo HELIOS-A, reações no local da injeção foram relatadas em 5 (4,1%) pacientes tratados com AMVUTTRA®, ocorrendo em 0,6% das injeções. Os sintomas relatados incluíram hematomas, eritema, dor, prurido e calor. As reações no local da injeção foram leves, transitórias e não levaram à descontinuação do tratamento.

9.2 Imunogenicidade

Nos estudos HELIOS-A e HELIOS-B, 4 (3,3%) e 1 (0,3%) dos pacientes tratados com AMVUTTRA®, respectivamente, desenvolveram anticorpos antifármacos (ADA). Em ambos os estudos, os títulos de ADA foram baixos e transitórios, sem evidência de efeito na eficácia clínica, segurança ou nos perfis farmacocinéticos ou farmacodinâmicos de vutrisirana.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A experiência relatada com sobredosagem é limitada. Em caso de sobredosagem, recomenda-se que o paciente seja monitorizado para quaisquer sinais ou sintomas de efeitos adversos e que seja dado o tratamento adequado.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – INFORMAÇÕES LEGAIS

Registro: 1.9361.0004.001-6

Importado e Registrado por:
Specialty Pharma Goias Ltda.
CNPJ 31.731.807/0001-28.
Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) 0800-0474597

Produzido por:
Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
Ravensburg, Alemanha

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula aprovada pela Anvisa em 31/03/2025

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/12/2022	5049448/22-1	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	27/09/2021	3829621/21-7	11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	02/12/2022	Texto inicial	VP/VPS	50 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
24/01/2023	0070903/23-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	24/01/2023	0070903/23-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	- Dizeres Legais	VP/VPS	50 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
10/08/2023	0840000/23-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/01/2023	0100690/23-8	11107 RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do Prazo de Validade do Medicamento	31/07/2023	- Condições de Armazenamento	VPS	50 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
20/02/2024	0196473/24-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	20/02/2024	0196473/24-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	- Dizeres Legais	VP/VPS	50 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
		11121 – RDC 73/2016 -			10451 - MEDICAMENTO	N/A	- Indicação	VP/VPS	50 MG/ML SOL INJ CT 1

		NOVO - Inclusão de nova indicação terapèutica			NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12		-Resultados de eficácia -Características farmacológicas - Reações adversas		SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML