

NOME DO MEDICAMENTO Tegsedi 284 mg solução injetável em seringa pré-cheia **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Cada ml contém 189 mg de inotersen (sob a forma de inotersen sódico). Cada seringa pré-cheia contém 284 mg de inotersen (sob a forma de inotersen sódico) em 1,5 ml de solução. **FORMA FARMACÊUTICA** Solução injetável (injetável). Solução límpida, incolor a amarelo pálido (pH 7,5-8,8). **INFORMAÇÕES CLÍNICAS - Indicações terapêuticas** Tegsedi é indicado para o tratamento de polineuropatia de fase 1 ou 2 em adultos com amiloidose hereditária por transtirretina (hATTR). **Posologia e modo de administração** O tratamento deve ser iniciado e mantido sob a supervisão de um médico experiente no tratamento de doentes com amiloidose hereditária por transtirretina. **Posologia** A dose recomendada é de 284 mg de inotersen, administrada por injeção subcutânea. As doses devem ser administradas uma vez por semana. Por uma questão de coerência posológica, os doentes devem ser instruídos a receberem a injeção no mesmo dia, todas as semanas. **Ajuste posológico em caso de redução na contagem das plaquetas** Inotersen está associado a reduções na contagem das plaquetas, o que pode resultar em trombocitopenia. A posologia deve ser ajustada de acordo com os valores laboratoriais como indicado na tabela abaixo:

Tabela 1. Monitorização e recomendações posológicas de inotersen de acordo com a contagem das plaquetas

Contagem das plaquetas (x10 ⁹ /l)	Frequência da monitorização	Posologia
> 100	A cada 2 semanas	A administração semanal deve ser continuada.
≥ 75 a < 100*	Todas as semanas	A frequência posológica deve ser reduzida para 284 mg a cada 2 semanas
< 75*	Duas vezes por semana, até 3 valores sucessivos acima de 75 e, depois, uma monitorização semanal	A administração deve ser interrompida até 3 valores sucessivos > 100. Com o reinício do tratamento, a frequência das doses deve ser reduzida para 284 mg a cada 2 semanas.
< 50††	Duas vezes por semana, até 3 valores sucessivos acima de 75 e, depois, uma monitorização semanal. Deve considerar-se uma monitorização mais frequente, se estiverem presentes fatores de risco adicionais de hemorragia.	A administração deve ser interrompida até 3 valores sucessivos > 100. Com o reinício do tratamento, a frequência das doses deve ser reduzida para 284 mg a cada 2 semanas. Deve considerar-se a administração de corticosteroides, se existirem fatores de risco adicionais de hemorragia.
< 25†	Diariamente até 2 valores sucessivos acima de 25. A seguir, monitorização duas vezes por semana, até 3 valores sucessivos acima de 75 e, depois, uma monitorização semanal até à estabilização dos valores.	O tratamento deve ser descontinuado. Corticosteroides recomendados.

* Se o teste subsequente confirmar o resultado do teste inicial, a monitorização da frequência e posologia deve ser ajustada como recomendado na tabela.

† Fatores de risco adicionais de hemorragia incluem idades > 60 anos, a receber medicamentos anticoagulantes ou antiplaquetários, e/ou história prévia de acontecimentos hemorrágicos maior.

†† Recomenda-se fortemente que o doente receba uma terapêutica com glucocorticoides, para reverter a redução das plaquetas, exceto se os corticosteroides forem contraindicados. Os doentes que descontinuem a terapêutica com inotersen, devido a contagens de plaquetas abaixo de 25 x 10⁹/l, não devem reiniciar a terapêutica.

Doses omitidas Se uma dose de inotersen for omitida, a dose seguinte deve ser administrada o mais rapidamente possível, a menos que a próxima dose programada seja no prazo de dois dias, e, nesse caso, deve saltar-se a dose omitida e a dose seguinte deve ser administrada como programado. **Populações especiais** Idosos Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com 65 anos de idade ou mais. **Compromisso renal** Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Inotersen não deve ser utilizado em doentes com uma razão proteína/creatinina na urina (RPCU) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) ou uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) < 45 ml/min/1,73 m² (ver Contraindicações). Devido ao risco de glomerulonefrite e possível declínio da função renal, a RPCU e a TFGe devem ser monitorizadas durante o tratamento com inotersen. Se a glomerulonefrite aguda for confirmada, deve ser considerada a descontinuação permanente do tratamento. **Compromisso hepático** Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com insuficiência hepática ligeira ou moderada. Inotersen não pode utilizado em doentes com compromisso hepático grave (ver Contraindicações). Doentes submetidos a transplante hepático Inotersen não foi avaliado em doentes submetidos a transplante hepático. Por conseguinte, é recomendado que inotersen seja descontinuado em indivíduos submetidos a transplante hepático. **População pediátrica** A segurança e eficácia de inotersen em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. **Modo de administração** Apenas para via subcutânea. Cada seringa pré-cheia destina-se apenas a uma utilização única. A primeira injeção dada pelo doente ou pelo cuidador deve ser administrada sob a orientação de um profissional de saúde devidamente qualificado. Os doentes e/ou cuidadores devem receber formação sobre a administração subcutânea de Tegsedi. Os locais de administração da injeção incluem o abdómen, a zona superior da coxa ou a zona exterior do braço. É importante alternar os locais de administração. Se for no braço, a injeção deve ser administrada por outra pessoa. Deve evitar-se a injeção na cintura ou noutros locais onde a roupa possa causar pressão ou fricção. Tegsedi não deve ser injetado em zonas com doenças ou lesões cutâneas. A administração sobre tatuagens e cicatrizes também deve ser evitada. A seringa pré-cheia deverá atingir a temperatura ambiente antes da injeção. A seringa pré-cheia deve ser retirada do frigorífico, pelo menos, 30 minutos antes da utilização. Não devem ser utilizados outros métodos de aquecimento. **Contraindicações** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Contagem das plaquetas < 100 x 10⁹/l antes do tratamento. Rácio proteína/creatinina na urina (RPCU) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) antes do tratamento.

Taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) < 45 ml/min/1,73 m². **Compromisso hepático grave.** **Efeitos indesejáveis** **Resumo do perfil de segurança** As reações adversas observadas mais frequentemente durante o tratamento com inotersen foram acontecimentos associados a reações no local da injeção (50,9%). Outras reações adversas notificadas mais frequentemente com inotersen foram náuseas (31,3%), cefaleia (23,2%), pirexia (19,6%), edema periférico (18,8%), arrepios (17,9%), vômitos (15,2%), anemia (13,4 %), trombocitopenia (13,4%) e diminuição da contagem das plaquetas (10,7%). **Lista de reações adversas** As reações adversas (RA) medicamentosas são listadas pelas classes de sistemas de órgãos da MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as RA são classificadas por frequência, aparecendo primeiro as reações mais frequentes. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas medicamentosas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a correspondente categoria de frequência para cada RA baseia-se na seguinte convenção: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100, < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100); raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000); muito raros (< 1/10.000) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). **Doenças do sangue e do sistema linfático:** muitos frequentes: trombocitopenia, anemia, diminuição da contagem das plaquetas; frequentes: eosinofilia; **Doenças do sistema imunitário:** pouco frequentes: Hipersensibilidade; **Doenças do metabolismo e da nutrição:** frequentes: diminuição do apetite; **Doenças do sistema nervoso:** muito frequentes: cefaleia; **Vasculopatias:** frequentes: hipotensão ortostática, hipotensão, hematoma; **Doenças gastrointestinais:** muito frequentes: vômitos, náuseas; **Afeções hepatobiliares:** frequentes: aumento das transaminases; desconhecida: lesão hepática induzida por fármacos **Afeções dos tecidos cutâneos e**

subcutâneos: frequentes: prurido, erupção cutânea; Doenças renais e urinárias: frequentes: glomerulonefrite, proteinúria, insuficiência renal, lesão renal aguda, compromisso renal; Perturbações gerais e alterações no local de administração: muito frequentes: pirexia, arrepios, reações no local da injeção, edema periférico; frequentes: estado gripal, tumefação periférica, descoloração no local da injeção; Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações: frequentes: contusão. Descrição de reações adversas selecionadas *Reações no local da injeção* Os acontecimentos observados mais frequentemente incluíram acontecimentos associados a reações no local da injeção (dor, eritema, prurido, tumefação, erupção cutânea, endurecimento, hematoma e hemorragia no local da injeção). Estes acontecimentos são, geralmente, autolimitados ou podem ser tratados com uma terapêutica sintomática. *Trombocitopenia* Inotersen está associado a reduções na contagem das plaquetas, o que pode resultar em trombocitopenia. No ensaio de Fase 3 NEURO-TTR foram observadas reduções da contagem das plaquetas inferiores ao normal ($140 \times 10^9/l$) em 54% dos doentes tratados com inotersen e em 13% dos doentes tratados com placebo; foram observadas reduções para níveis inferiores a $100 \times 10^9/l$ em 23% dos doentes tratados com inotersen e 2% dos doentes tratados com placebo; foram observadas contagens das plaquetas confirmadas de $< 75 \times 10^9/l$ em 10,7% dos doentes tratados com inotersen. Três (3%) dos doentes desenvolveram contagens das plaquetas $< 25 \times 10^9/l$; um destes doentes experienciou uma hemorragia intracraniana fatal. Os doentes devem ser monitorizados, em termos de trombocitopenia, durante o tratamento com inotersen. *Imunogenicidade* No estudo principal de Fase 2/3, 30,4% dos doentes tratados com inotersen testaram positivo, no que toca a anticorpos antifármaco, após 15 meses de tratamento. O desenvolvimento de anticorpos antifármaco ao inotersen foi caracterizado por um início tardio (início mediano > 200 dias) e baixo título (título máximo mediano de 284 no estudo principal). Não foi observado qualquer efeito sobre as propriedades farmacocinéticas (C_{max} , AUC ou semivida) e eficácia de inotersen, na presença de anticorpos antifármaco, mas os doentes com anticorpos antifármaco tiveram mais reações no local da injeção. Notificação de suspeitas de reações adversas Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos: Direção de Gestão do Risco de Medicamentos, Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53, 1749-004 Lisboa, Tel: +351 21 798 73 73, Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita), E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt. Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado Akcea Therapeutics Ireland Ltd St. James House, , 72 Adelaide Road, Dublin 2 D02 Y017, Irlanda. MSRM restrita - Alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006. **Regime de participação:** Tegsedi tem avaliação prévia aprovada para as seguintes indicações terapêuticas: tratamento de polineuropatia de fase 2 em adultos com amiloidose hereditária por transtirretina (hATTR) e tratamento de polineuropatia de fase 1 em adultos com amiloidose hereditária por transtirretina (hATTR) intolerantes, não responsivos ou não elegíveis para tratamento prévio com Tafamidis.

Date: 31/01/2024
REF-8601 v9.0