

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tegsedi 284 mg solução injetável em seringa pré-cheia

2. 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.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável)

Solução límpida, incolor a amarelo pálido (pH 7,5 – 8,8).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tegsedi é indicado para o tratamento de polineuropatia de fase 1 ou 2 em adultos com amiloidose hereditária por transtirretina (hATTR).

4.2 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 nesta tabela:

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

Contagem das plaquetas ($\times 10^9/l$)	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

Contagem das plaquetas (x10⁹/l)	Frequência da monitorização	Posologia
< 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 major.

† 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 descontinuam 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 (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ver secção 5.2). 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 secção 4.3).

Devido ao risco de glomerulonefrite e possível declínio da função renal, a RPCU e a TFG_e devem ser monitorizadas durante o tratamento com inotersen (ver secção 4.4). 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 (ver secção 5.2). Inotersen não pode utilizado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3.)

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. Não existem dados disponíveis.

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 Tegsedí.

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. Tegsedí 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.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Contagem das plaquetas $< 100 \times 10^9/l$ antes do tratamento.

Rácio proteína/creatinina na urina (RPCU) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) antes do tratamento.

Taxa de filtração glomerular estimada (TFG_e) < 45 ml/min/1,73 m².

Compromisso hepático grave.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Trombocitopenia

Inotersen está associado a reduções na contagem das plaquetas, o que pode resultar em trombocitopenia em qualquer altura durante o tratamento (ver secção 4.8). A contagem das plaquetas deve ser monitorizada a cada 2 semanas durante o ciclo completo de tratamento com inotersen e durante 8 semanas após a descontinuação do tratamento. As recomendações de ajustes da frequência de monitorização e a posologia de inotersen estão especificadas na Tabela 1 (ver secção 4.2).

Os doentes devem ser instruídos a notificar imediatamente o seu médico, se experienciarem quaisquer sinais de hemorragia involuntária ou prolongada (por exemplo, petéquias, hematomas espontâneos, hemorragia subconjuntival, hemorragias nasais, hemorragia gengival, sangue na urina ou nas fezes, hemorragia na parte branca dos olhos), rigidez no pescoço ou cefaleia grave atípica, pois estes sintomas poderão ser causados por hemorragia no cérebro.

Deve ter-se uma precaução especial em doentes idosos, em doentes que estejam a tomar medicamentos antitrombóticos, antiplaquetários ou medicamentos que possam reduzir a contagem das plaquetas (ver secção 4.5), e em doentes com história prévia de acontecimentos hemorrágicos *major*.

Glomerulonefrite/declínio da função renal

Ocorreu glomerulonefrite em doentes tratados com inotersen (ver secção 4.8). Também foi observado um declínio da função renal em alguns dos indivíduos com sinais de glomerulonefrite (ver secção 4.8).

A RPCU e a TFG_e devem ser monitorizadas a cada 3 meses ou mais frequentemente, como clinicamente indicado, com base na história de doença renal crónica e/ou amiloidose renal. A RPCU e a TFG_e devem ser monitorizadas durante 8 semanas, após a descontinuação do tratamento. Os doentes com RPCU duas vezes maior ou igual ao limite superior da normalidade ou TFG_e < 60 ml/min, confirmadas com a repetição de testes e na ausência de uma explicação alternativa, devem ser monitorizados a cada 4 semanas.

No caso de uma diminuição na TFG_e > 30%, na ausência de uma explicação alternativa, deve ser considerada uma pausa na administração de inotersen, pendente de uma avaliação adicional da causa.

No caso de RPCU ≥ 2 g/g (226 mg/mmol), confirmada com a repetição do teste, a administração de inotersen deve ser suspensa, enquanto se procede a uma avaliação adicional de glomerulonefrite aguda. Inotersen deve ser descontinuado permanentemente se a glomerulonefrite aguda for confirmada. Se a glomerulonefrite for excluída, a administração deve ser reiniciada, se clinicamente indicado e após melhoria da função renal (ver secção 4.3).

Deve ser considerado o início precoce de uma terapêutica imunossupressora, se o diagnóstico de glomerulonefrite for confirmado.

Deve ter-se precaução com medicamentos nefrotóxicos e outros medicamentos que possam comprometer a função renal (ver secção 4.5).

Deficiência de vitamina A

Com base no mecanismo de ação, é esperado que inotersen reduza a vitamina A plasmática (retinol) abaixo dos níveis normais (ver secção 5.1).

Os níveis plasmáticos de vitamina A (retinol) abaixo do limite inferior da normalidade devem ser corrigidos e quaisquer sintomas ou sinais oculares de deficiência de vitamina A devem ser resolvidos antes do início de inotersen.

Os doentes a receber inotersen devem tomar suplementação oral de aproximadamente 3000 UI de vitamina A por dia, de modo a reduzir o potencial risco de toxicidade ocular devido a deficiência de vitamina A. É recomendado um encaminhamento para uma avaliação oftalmológica, se os doentes desenvolverem sintomas oculares consistentes com deficiência de vitamina A, incluindo: redução da visão noturna ou cegueira noturna, persistência de olhos secos, inflamação nos olhos, inflamação ou ulceração da córnea, espessamento da córnea, perfuração da córnea.

Durante os primeiros 60 dias da gestação, tanto os níveis elevados como os níveis baixos de vitamina A podem estar associados a um risco acrescido de malformações fetais. Por conseguinte, qualquer hipótese de gravidez deve ser excluída antes do início do tratamento e as mulheres com potencial para

engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos seguros (ver secção 4.6). Se uma mulher pretender engravidar, inotersen e a suplementação de vitamina A devem ser descontinuados e os níveis plasmáticos de vitamina A devem ser monitorizados e tenham regressado ao normal antes das tentativas de concepção.

No caso de uma gravidez não planeada, inotersen deve ser descontinuado. Devido à longa semivida de inotersen (ver secção 5.2), a carência de vitamina A pode até desenvolver-se após a cessação do tratamento. Não podem ser feitas recomendações sobre a continuação ou descontinuação da suplementação de vitamina A durante o primeiro trimestre de uma gravidez não planeada. Se a suplementação da vitamina A for continuada, a dose diária não deve exceder as 3 000 UI por dia, devido à falta de dados que sustentem doses mais elevadas. Posteriormente, a suplementação de vitamina A com 3 000 UI por dia deve ser retomada no segundo e terceiro trimestres, se os níveis plasmáticos de retinol ainda não tiverem regressado ao normal, devido ao risco acrescido de deficiência de vitamina A no terceiro trimestre.

Desconhece-se se a suplementação de vitamina A na gravidez será suficiente para evitar uma deficiência de vitamina A, se a grávida continuar a receber inotersen. Contudo, aumentar a suplementação de vitamina A para uma dose superior a 3 000 UI por dia, durante a gravidez, dificilmente corrigirá os níveis plasmáticos de retinol, devido ao mecanismo de ação de inotersen, e pode ser nocivo para a mãe e para o feto.

Monitorização hepática e lesão hepática induzida por fármacos

Geralmente ocorrem transaminases elevadas em doentes tratados com inotersen. Foram também notificados casos graves de lesão hepática induzida por fármacos (LHIF), incluindo casos com um tempo prolongado até ao seu aparecimento (até 1 ano). A função hepática deve ser avaliada antes de se iniciar o tratamento com inotersen. As enzimas hepáticas devem ser avaliadas 4 meses após o início do tratamento com inotersen e depois anualmente ou mais frequentemente. Deve efetuar-se uma avaliação clínica imediata e a determinação das provas da função hepática, de preferência no período de 72 horas, em doentes que notifiquem sintomas que possam incluir lesão hepática, incluindo fadiga, anorexia, desconforto na parte superior direita do abdómen, urina escura ou icterícia. Deve considerar-se a interrupção da dose até se efetuar uma avaliação clínica e da função hepática. No caso de se suspeitar que um doente desenvolveu uma lesão hepática induzida pelo inotersen, este deverá ser permanentemente descontinuado.

Inotersen não pode ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.2 e 4.3).

Rejeição do transplante hepático

Inotersen não foi avaliado em doentes submetidos a transplante hepático em ensaios clínicos (ver secção 4.2). Foram notificados casos de rejeição do transplante hepático em doentes tratados com inotersen. Os doentes com um transplante hepático prévio devem ser monitorizados para detetar eventuais sinais e sintomas de rejeição do transplante durante o tratamento com inotersen. Nestes doentes devem ser realizados testes à função hepática mensalmente. A descontinuação de inotersen deve ser considerada em doentes que desenvolverem uma rejeição do transplante hepático durante o tratamento.

Precauções antes do início de inotersen

A contagem das plaquetas, a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), a rácio proteína/creatinina na urina (RPCU), as enzimas hepáticas, a gravidez e os níveis de vitamina A devem ser avaliados antes do tratamento com Tegsedí.

Podem ocorrer aumentos transitórios dos níveis de proteína C reativa (PCR) e das plaquetas em alguns doentes, após o início de inotersen. Normalmente esta reação resolve-se espontaneamente após alguns dias de tratamento.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por 1,5 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Deve ter-se precaução com a utilização de medicamentos antitrombóticos, antiplaquetários e medicamentos que podem reduzir a contagem das plaquetas, como por exemplo, ácido acetilsalicílico, clopidogrel, varfarina, heparina, heparinas de baixo peso molecular, inibidores do Fator Xa, como rivaroxabano e apixabano, e inibidores da trombina, como o dabigatran (ver secções 4.2 e 4.4).

Deve ter-se precaução com a utilização concomitante de medicamentos nefrotóxicos e outros medicamentos que possam comprometer a função renal, tais como sulfonamidas, antagonistas da aldosterona, anilidos, alcaloides naturais de ópio e outros opioides (ver secção 4.4). Não foi realizada uma avaliação sistemática da coadministração de inotersen e de medicamentos potencialmente nefrotóxicos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Inotersen reduzirá os níveis plasmáticos de vitamina A, o que é crucial para o normal desenvolvimento fetal. Desconhece-se se a suplementação de vitamina A será suficiente para reduzir o risco para o feto (ver secção 4.4). Por esta razão, qualquer hipótese de gravidez deve ser excluída antes do início da terapêutica com inotersen e as mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização do inotersen em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Devido ao potencial risco teratogénico em sequência de níveis desequilibrados de vitamina A, inotersen não deve ser utilizado durante a gravidez, a não ser que a condição clínica da mulher exija um tratamento com inotersen. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com inotersen.

Amamentação

Desconhece-se se inotersen/metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção dos metabolitos de inotersen no leite (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

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

Fertilidade

Não existe informação disponível sobre os efeitos de inotersen sobre a fertilidade humana. Os estudos em animais não indicaram qualquer impacto de inotersen sobre a fertilidade masculina ou feminina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 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 em tabela

A Tabela 2 apresenta as reações adversas (RA) medicamentosas 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 ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2. Lista de reações adversas em estudos clínicos e de fontes pós-comercialização

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecida
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia Anemia Diminuição da contagem das plaquetas	Eosinofilia		
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diminuição do apetite		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia			
Vasculopatias		Hipotensão ortostática Hipotensão Hematoma		
Doenças gastrointestinais	Vômitos Náuseas			
Afeções hepatobiliares		Aumento das transaminases		Lesão hepática induzida por fármacos
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido Erupção cutânea		
Doenças renais e urinárias		Glomerulonefrite Proteinúria Insuficiência renal Lesão renal aguda Compromisso		

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecida
		renal		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia Arrepios Reações no local da injeção Edema periférico	Estado gripal Tumefação periférica Descoloração no local da injeção		
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		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 (ver secção 4.4).

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 (concentração plasmática máxima [C_{max}], área sob a curva [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

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 do sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaooram> (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

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, deve ser assegurando um tratamento médico de suporte, incluindo uma consulta com um profissional de saúde e a atenta observação do estado clínico do doente.

As análises às plaquetas e à função renal devem ser monitorizadas regularmente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos com ação no sistema nervoso, código ATC: N07XX15

Mecanismo de ação

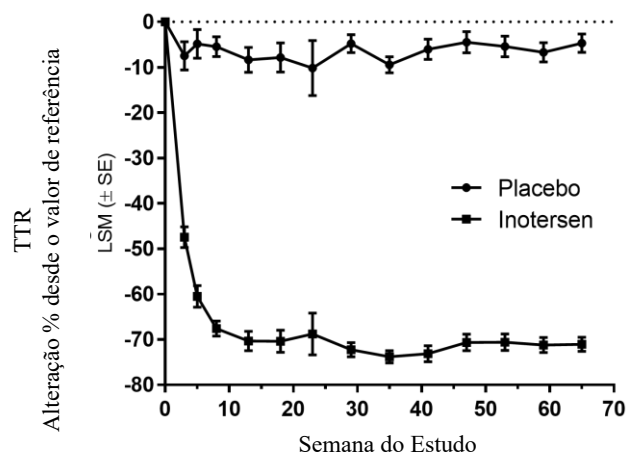
Inotersen é um inibidor do oligonucleotídeo *antisense* (ON-AS) 2'-O-2-metoxietil (2'-MOE) fosforotioato da produção de transtirretina humana (TTR). A ligação seletiva de inotersen ao ARN mensageiro (ARNm) da TTR causa a degradação tanto do ARNm da TTR mutante, como do tipo selvagem (normal). Isto impede a síntese da proteína da TTR no fígado, resultando em significativas reduções nos níveis de proteína da TTR de tipo mutante e de tipo selvagem, segregada pelo fígado para a circulação.

A TTR é uma proteína transportadora para a proteína 4 de ligação ao retinol (RBP4) que é o principal transportador de vitamina A (retinol). Por conseguinte, é esperado que uma redução na TTR plasmática resulte na redução dos níveis plasmáticos de retinol para níveis abaixo do limite inferior da normalidade.

Efeitos farmacodinâmicos

No estudo principal, um estudo de Fase 2/3 aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança de ISIS 420915 em doentes com polineuropatia amiloidótica familiar (estudo NEURO-TTR), no grupo de tratamento do inotersen, foi observada uma robusta redução nos níveis de TTR circulante durante o período de tratamento de 15 meses, com alterações percentuais médias desde o valor de referência na TTR sérica a variar entre 68,41 % a 74,03 % (intervalo mediano: 74,64 % a 78,98 %) da Semana 13 à Semana 65 (Figura 1). No grupo do placebo, a concentração sérica média da TTR diminuiu 8,50 % na Semana 3 e, depois, permaneceu bastante constante ao longo do período de tratamento.

Figura 1 Alteração percentual desde o valor de referência na TTR sérica ao longo do tempo



Transtirretina (TTR)
 Média de mínimos quadrados (LSM)
 Erro padrão (EP)

Eficácia e segurança clínicas

O ensaio NEURO-TTR multicêntrico com dupla ocultação e controlado com placebo foi constituído por 172 doentes tratados com amiloidose hereditária por transtirretina com polineuropatia (hATTR-PN). A doença hATTR-PN é classificada em 3 fases, pelo que i) os doentes da Fase 1 não necessitam de ajuda na deslocação, ii) os doentes da Fase 2 necessitam de ajuda na deslocação e iii) os doentes da Fase 3 estão confinados a uma cadeira de rodas. Os indivíduos com hATTR-PN de Fase 1 e Fase 2 e uma pontuação na escala *Neuropathy Impairment Score* (NIS) ≥ 10 e ≤ 130 foram recrutados no estudo principal NEURO-TTR. O estudo avaliou a dose de 284 mg de inotersen administrada sob a forma de uma injeção subcutânea uma vez por semana, durante 65 semanas de tratamento. Os doentes foram aleatorizados 2:1 para receber inotersen ou placebo. Os *endpoints* de eficácia primários foram a alteração do valor de referência à Semana 66 na pontuação composta da escala modificada *Neuropathy Impairment Score + 7 testes* (mNIS+7) e na pontuação total do questionário Norfolk sobre a Qualidade de Vida – Neuropatia Diabética (QoL-DN). Os doentes foram estratificados por fase da doença (Fase 1 *versus* Fase 2), mutação da TTR (V30M *versus* não-V30M) e tratamento anterior com tafamidis ou diflunisal (sim *versus* não). Os dados demográficos no valor de referência e as características da doença são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Dados demográficos no valor de referência

	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)
Idade (anos), média (DP)	59,5 (14,05)	59,0 (12,53)
65 anos de idade e mais, n (%)	26 (43,3)	48 (42,9)
Homem, n (%)	41 (68,3)	77 (68,8)
mNIS+7, média (DP)	74,75 (39,003)	79,16 (36,958)
Norfolk QoL-DN, média (DP)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Fase da doença, n (%)		
Fase 1	42 (70,0)	74 (66,1)
Fase 2	18 (30,0)	38 (33,9)
Mutação V30M da TTR ¹ , n (%)		
Sim	33 (55,0)	56 (50,0)
Não	27 (45,0)	56 (50,0)
Tratamento anterior com tafamidis ou diflunisal ¹ , n (%)		
Sim	36 (60,0)	63 (56,3)
Não	24 (40,0)	49 (43,8)
hATTR-CM ² , n (%)	33 (55,0)	75 (66,4)
Duração da doença hATTR-PN ³ (meses) média (DP)	64,0 (52,34)	63,9 (53,16)
Duração da doença hATTR-CM ³ (meses) média (DP)	34,1 (29,33)	44,7 (58,00)

¹ Baseado em bases de dados clínicas

² Definido como todos os doentes com um diagnóstico de amiloidose hereditária por transtirretina com cardiomiopatia (hATTR-CM) no início do estudo ou espessamento da parede do ventrículo esquerdo > 1,3 cm no ecocardiograma sem uma história conhecida de hipertensão persistente.

³ Duração desde o início dos sintomas até à data do consentimento informado.

escala *Neuropathy Impairment Score* modificada (mNIS)

Qualidade de Vida – Neuropatia Diabética (QoL-DN)

amiloidose hereditária por transtirretina com polineuropatia (hATTR-PN)

desvio padrão (DP)

As alterações desde o valor de referência em ambos os *endpoints* primários (mNIS+7 e Norfolk QoL-DN) demonstraram um benefício estatisticamente significativo a favor do tratamento com inotersen na Semana 66 (Tabela 4). Os resultados em múltiplas características da doença [mutação da TTR (V30M, não-V30M)], fase da doença (Fase 1, Fase 2), tratamento anterior com tafamidis ou diflunisal (sim, não), presença de hATTR-CM (sim, não), na Semana 66, demonstraram um benefício estatisticamente significativo em todos os subgrupos, com base na pontuação composta de mNIS+7 e em todos à exceção de um destes subgrupos (Grupo CM-Eco; p=0,067) com base na pontuação total de Norfolk QoL-DN (Tabela 5). Além disso, os resultados nas pontuações compostas dos elementos de mNIS+7 e domínios de Norfolk QoL-DN foram consistentes com a análise dos *endpoints* primários, demonstrando benefício nas neuropatias motoras, sensoriais e autonómicas (Figura 2).

Tabela 4. Análise dos *endpoints* primários mNIS+7 e Norfolk QoL-DN

	mNIS+7		Norfolk-QoL-DN	
	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)
Valor de referência				
n	60	112	59	111
Média (DP)	74,75 (39,003)	79,165 (36,958)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Alteração na Semana 66				
n	60	112	59	111
Média de Mínimos Quadrados (LSM) (EP)	25,43 (3,225)	10,54 (2,397)	12,94 (2,840)	4,38 (2,175)
IC a 95 %	19,11; 31,75	15,85; 15,24	7,38; 18,51	0,11; 8,64
Diferença na LSM (Tegsedil – Placebo)		-14,89		-8,56
IC a 95 %		-22,55; -7,22		-15,42; -1,71
Valor p		< 0,001		0,015

Qualidade de Vida – Neuropatia Diabética (QoL-DN)

Desvio padrão (DP)

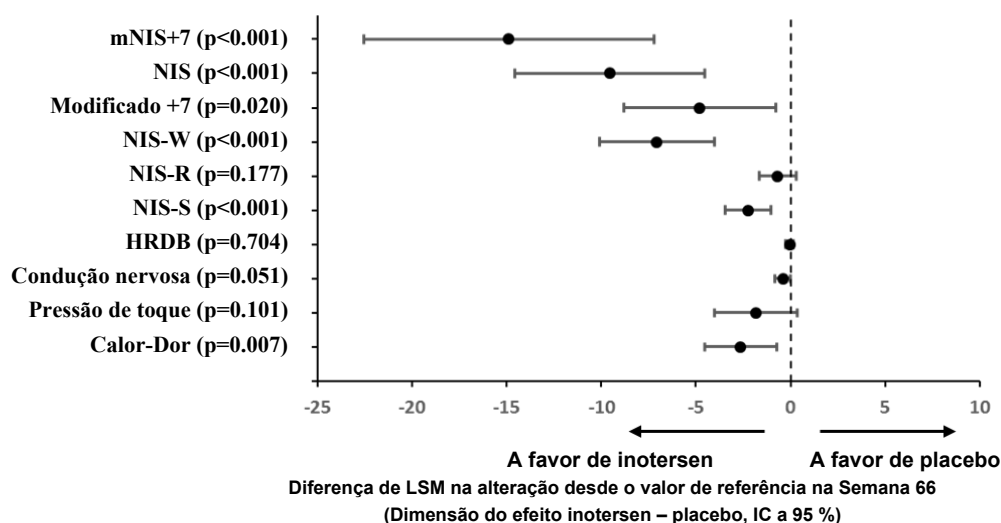
Média de mínimos quadrados (LSM)

Tabela 5. Análise por subgrupo de mNIS+7 e Norfolk QoL-DN

	mNIS+7			Norfolk-QoL-DN		
	n	Alteração desde o valor de referência (Diferença de Inotersen – Placebo)	Valor p	n	Alteração desde o valor de referência (Diferença de Inotersen – Placebo)	Valor p
Subgrupo	n (Placebo, Inotersen)	Diferença na LSM (EP)		n (Placebo, Inotersen)	Diferença na LSM (EP)	
Semana 66						
V30M	32; 58	-13,52 (3,795)	P < 0,001	32; 58	-8,14 (3,998)	p=0,042
Não-V30	28; 54	-19,06 (5,334)	P < 0,001	27; 53	-9,87 (4,666)	p=0,034
Doença de Fase I	39; 74	-12,13 (3,838)	P < 0,002	38; 73	-8,44 (3,706)	p=0,023
Doença de Fase II	21; 38	-24,79 (5,601)	P < 0,001	21; 38	-11,23 (5,271)	p=0,033

Utilização anterior de estabilizadores	33; 61	-18,04 (4,591)	P < 0,001	32; 60	-9,26 (4,060)	p=0,022
Sem tratamento prévio	27; 51	-14,87 (4,377)	P < 0,001	27; 51	-10,21 (4,659)	p=0,028
Grupo CM-Eco	33; 75	-14,94 (4,083)	P < 0,001	33; 75	-7,47 (4,075)	p=0,067
Grupo não-CM-Eco	27; 37	-18,79 (5,197)	P < 0,001	26; 36	-11,67 (4,213)	p=0,006

Figura 2 Diferença da média de mínimos quadrados (LSM) na alteração desde o valor de referência, entre os grupos de tratamento, em mNIS+7 e componentes



Média de mínimos quadrados (LSM)
Qualidade de Vida – Neuropatia Diabética (QoL-DN)
Neuropathy Impairment Score modificada (mNIS)
NIS-W – subpontuação para fraqueza
NIS-R – subpontuação para reflexos de alongamento muscular
NIS-S – subpontuação para sensação clínica
Frequência cardíaca durante respiração profunda (HRDB)

Uma análise responsiva de mNIS+7, utilizando limiares variáveis entre um aumento de 0 pontos a 30 pontos, desde o valor de referência (utilizando o cenário de segurança), demonstrou que o grupo de inotersen teve aproximadamente uma taxa de resposta duas vezes mais elevada do que o grupo do placebo, em cada limiar testado, demonstrando consistência de resposta. Um indivíduo foi definido como responsivo quando teve uma alteração desde o valor de referência inferior ou igual ao valor do limiar. Os indivíduos que terminaram o tratamento mais cedo, independentemente da razão, ou que falharam os dados da semana 66, foram considerados não-responsivos. A relevância estatística a favor de inotersen foi demonstrada em todos os limiares acima de uma alteração de 0 pontos.

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração subcutânea, inotersen é absorvido rapidamente na circulação sistémica numa forma dependente da dose com o tempo mediano para a concentração plasmática máxima (C_{max}) de inotersen normalmente atingido em 2 a 4 horas.

Distribuição

Inotersen liga-se fortemente à proteína plasmática humana (> 94 %) e a fração ligada é independente da concentração. O volume de distribuição aparente de inotersen em estado de equilíbrio é de 293 l em doentes com hATTR. O elevado volume de distribuição sugere que o inotersen se distribui extensivamente nos tecidos após administração subcutânea.

Biotransformação

Inotersen não é um substrato para o metabolismo do CYP450 e é metabolizado nos tecidos por endonucleases para formar oligonucleotídeos inativos mais pequenos que são substratos para um metabolismo adicional por exonucleases. Inotersen sob a forma inalterada é o componente circulante predominante.

Eliminação

A eliminação de inotersen envolve tanto o metabolismo em tecidos como a excreção na urina. Tanto o inotersen como os seus metabolitos de oligonucleotídeos mais pequenos são excretados na urina humana. A recuperação urinária da substância ativa principal está limitada a menos de 1 % nas 24 horas pós-dose. Após administração subcutânea, a semivida de eliminação de inotersen é aproximadamente 1 mês.

Populações especiais

Com base na análise farmacocinética da população, a idade, o peso corporal, o sexo ou a raça não têm qualquer efeito clinicamente relevante sobre a exposição ao inotersen. Avaliações definitivas foram limitadas em alguns casos, uma vez que as covariáveis foram limitadas pelos números globalmente baixos.

População idosa

No geral não foram observadas diferenças na farmacocinética entre os doentes adultos e idosos.

Compromisso renal

Uma análise farmacocinética da população sugere que o compromisso renal ligeiro a moderado não tem qualquer efeito clinicamente relevante sobre a exposição sistémica de inotersen. Não existem dados disponíveis sobre doentes com compromisso renal grave.

Compromisso hepático

Não foi estudada a farmacocinética de inotersen em doentes com compromisso hepático grave. Inotersen não é principalmente depurado pelo metabolismo do fígado, não é um substrato para a oxidação do CYP450 e é metabolizado extensivamente por nucleases em todos os tecidos de distribuição. Por conseguinte, a farmacocinética não deve ser alterada em caso de compromisso hepático ligeiro a moderado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia

Foram observadas diminuições da contagem das plaquetas, em estudos de toxicidade crónica realizados em murganhos, ratos e macacos, em 1,4 a 2 vezes a AUC humana, com a dose terapêutica recomendada de inotersen. Foram observadas reduções graves de plaquetas, em associação com um

aumento de hemorragias ou hematomas, em macacos individuais. As contagens das plaquetas regressaram ao normal, quando o tratamento foi interrompido, mas caíram para níveis ainda mais baixos quando a administração de inotersen foi retomada. Isto sugere um mecanismo com uma relação imunológica.

Foi observada uma absorção extensiva e persistente de inotersen por diversos tipos de células, em múltiplos órgãos de todos os animais testados, incluindo monócitos/macrófagos, epitélio tubular proximal dos rins, células Kupffer do fígado e infiltrados celulares histiocíticos em gânglios linfáticos e locais de administração. A acumulação renal de inotersen esteve associada a proteinúria em ratos, em 13,4 vezes a AUC humana, com a dose terapêutica recomendada de inotersen. Além disso, foi observada uma redução do peso do timo, devido à depleção de linfócitos em murganhos e ratos. Nos macacos, foi observada infiltração celular perivascular por células linfocitárias em múltiplos órgãos. Estas alterações pró-inflamatórias nos órgãos foram observadas em 1,4 a 6,6 vezes a AUC humana, com a dose terapêutica recomendada, em todas as espécies animais testadas, e foram acompanhadas por aumentos em diversas citocinas/quimiocinas plasmáticas.

Genotoxicidade/carcinogenicidade

Inotersen não exibiu potencial genotóxico *in vitro* e *in vivo* e não foi carcinogênico em murganhos rasH2 transgênicos.

A administração subcutânea de inotersen em ratos Sprague-Dawley durante até 94 semanas, com doses de 0,5, 2 e 6 mg/kg/semana, resultou numa incidência relacionada com a dose de fibrossarcoma pleomórfico subcutâneo e de fibrossarcoma subcutâneo (tipo monomórfico) com 2 e 6 mg/kg/semana no local da injeção ou nas áreas do local da injeção. A relevância humana destas conclusões é considerada baixa.

Toxicologia reprodutiva

Inotersen não demonstrou efeitos sobre a fertilidade e desenvolvimento embriofetal ou pós-natal em murganhos e coelhos, em aproximadamente 3 vezes a dose equivalente humana máxima recomendada. A transferência de inotersen no leite foi baixa em murganhos. Contudo, inotersen não é farmacologicamente ativo em murganhos e coelhos. Conseqüentemente, apenas os efeitos relacionados com a química de inotersen puderam ser registrados nestas investigações. Ainda assim, não foi observado qualquer efeito sobre o desenvolvimento embriofetal com um análogo de inotersen específico em murganhos, que esteve associado a uma inibição ~60 % (intervalo individual até uma redução de 90 %) de expressão do mRNA da TTR.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Água para preparações injetáveis
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

5 anos.

Tegsedi pode ser conservado fora do frigorífico até 6 semanas, a uma temperatura inferior a 30 °C. Se não for utilizado no prazo de 6 semanas, deve ser eliminado.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

1,5 ml de solução numa seringa pré-cheia de vidro transparente Tipo 1.

Bandeja com tampa destacável.

Embalagens com 1 ou 4 seringas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Tegsedi deve ser inspecionada visualmente antes da administração. A solução deve ser límpida e incolor a ligeiramente amarela. Se a solução se apresentar turva ou conter partículas visíveis, o conteúdo não deve ser injetado.

Cada seringa pré-cheia deve ser utilizada apenas uma vez e, depois, depositada num contentor para material perfurante apropriado para eliminação.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Akcea Therapeutics Ireland Ltd
St. James House,
72 Adelaide Road, Dublin 2
D02 Y017, Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1296/001
EU/1/18/1296/002

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

Data da primeira autorização: 06 de julho de 2018
Data da última renovação: 24 de março de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

30/11/2023

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

ANEXO II

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

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Brunnerstraße 63/18-19
1230 Viena
ÁUSTRIA

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

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

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes da comercialização de Tegsedi em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) tem de chegar a um consenso sobre o conteúdo e formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa com a Autoridade Nacional Competente.

O Titular da AIM deve assegurar que em cada Estado Membro em que Tegsedi é comercializado, todos os doentes, a quem a administração dos produtos estiver prevista, recebam um cartão de alerta do doente (com as dimensões para caber na carteira), com vista a prevenir e/ou minimizar os importantes riscos identificados de trombocitopenia, glomerulonefrite, hepatotoxicidade, o importante risco potencial de

toxicidade ocular, devido a carência de vitamina A rejeição de transplante hepático e os doentes sejam lembrados:

- A trazer o cartão sempre consigo, durante o tratamento e até 8 semanas após a descontinuação do tratamento;
- Da lista de sinais e sintomas de trombocitopenia, glomerulonefrite, hepatotoxicidade, toxicidade ocular, devido a carência de vitamina A e rejeição de transplante hepático, destacando que estes podem ser graves ou potencialmente fatais e aconselhando os doentes a contactarem imediatamente o médico ou a dirigirem-se às Urgências, caso surjam tais sinais e sintomas;
- A realizar todas as análises ao sangue ou à urina que o médico tenha marcado;
- A ter uma lista de todos os outros medicamentos que estão a utilizar para apresentar em todas as consultas com um profissional de saúde (PS).

Além de um lembrete para incluir os dados de contacto do médico do doente e um pedido de notificação, o cartão do doente também deve:

- Alertar os PS que o doente está a tomar Tegsedi, a sua indicação e as principais preocupações de segurança;
- Aconselhar os PS que, devido aos riscos de trombocitopenia e glomerulonefrite, os doentes devem monitorizar a contagem de plaquetas, pelo menos, a cada 2 semanas durante o ciclo completo de tratamento com inotersen, e a razão proteína/creatinina na urina e a taxa de filtração glomerular estimada, pelo menos, a cada 3 meses ou mais frequentemente conforme indicado clinicamente, com base na história de doença renal crónica e/ou amiloidose renal;
- Aconselhar os PS que, se a contagem das plaquetas descer abaixo de $25 \times 10^9/l$, o tratamento com Tegsedi deve ser descontinuado permanentemente e é recomendada uma terapêutica com corticosteroides;
- Aconselhar os PS que a contagem de plaquetas, a relação proteinúria/creatinúria (RPC) e a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) devem ser monitorizadas durante 8 semanas após a interrupção do tratamento;
- Aconselhar os PS que, em caso de confirmação da glomerulonefrite, o tratamento com Tegsedi deve ser descontinuado permanentemente e o início precoce de uma terapêutica imunossupressora deve ser considerado;
- Aconselhar os PS que Tegsedi é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave. A função hepática deve ser avaliada antes de se iniciar Tegsedi. Deve efetuar-se uma avaliação clínica imediata e a determinação das provas da função hepática, de preferência no período de 72 horas, em doentes que notifiquem sintomas que possam indicar lesão hepática. Deve considerar-se a interrupção da dose até se efetuar uma avaliação clínica e da função hepática;
- Aconselhar os PS que a descontinuação permanente de Tegsedi é necessária em caso de lesão hepática induzida por fármacos;
- Aconselhar os PS que as enzimas hepáticas devem ser medidas 4 meses após o início do tratamento com Tegsedi e, depois, anualmente ou mais frequentemente como clinicamente indicado, a fim de detetar casos de compromisso hepático. Os doentes com um transplante hepático prévio devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de rejeição de transplante durante o tratamento com Tegsedi. Nestes doentes, os testes de função hepática devem ser realizados mensalmente;
- Aconselhar os PS que, se os doentes desenvolverem sintomas oculares consistentes com deficiência de vitamina A, recomenda-se o encaminhamento para avaliação oftalmológica;
- Aconselhar os PS que a descontinuação do Tegsedi deve ser considerada nos doentes que desenvolvem rejeição de transplante hepático durante o tratamento.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

Tegsedi 284 mg solução injetável em seringa pré-cheia
inotersen

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

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.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: ácido clorídrico, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 seringa pré-cheia
4 seringas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.
Apenas para utilização única
Levantar aqui e puxar para abrir

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Após a distribuição ao doente, pode ser conservado 6 semanas abaixo de 30 °C. Caso não seja utilizado, deve ser eliminado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Akcea Therapeutics Ireland Ltd
St. James House,
72 Adelaide Road, Dublin 2
D02 Y017, Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1296/001
EU/1/18/1296/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tegsedi

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS
TAMPA DESTACÁVEL DA BANDEJA**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tegsedi 284 mg solução injetável em seringa pré-cheia
inotersen

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Akcea Therapeutics

3. PRAZO DE VALIDADE

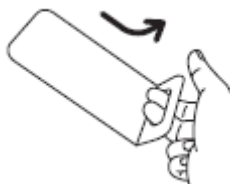
VAL

4. NÚMERO DO LOTE

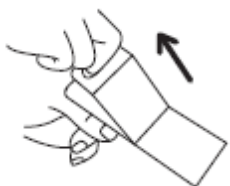
Lote

5. OUTROS

Via subcutânea



1. Dobrar e partir



2. Puxar para abrir

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

SERINGA PRÉ-CHEIA

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

Tegsedi 284 mg injetável
inotersen
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,5 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Tegsedi 284 mg solução injetável em seringa pré-cheia inotersen

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Tegsedi e para que é utilizado

Tegsedi contém a substância ativa inotersen. Inotersen é utilizado para tratar adultos com amiloidose hereditária por transtirretina. A amiloidose hereditária por transtirretina é uma doença genética que provoca a acumulação de pequenas fibras de uma proteína chamada transtirretina nos órgãos do seu corpo, impedindo-os de funcionar corretamente. Tegsedi é utilizado quando a doença está a causar sintomas de polineuropatia (lesões a nível dos nervos).

Inotersen é um tipo de medicamento chamado inibidor dos oligonucleotídeos *antisense*. Funciona ao reduzir a produção de transtirretina pelo fígado e, portanto, reduz o risco das fibras de transtirretina se depositarem nos órgãos do corpo e causarem sintomas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Tegsedi

Não utilize Tegsedi:

- Se tem alergia ao inotersen ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se os testes demonstrarem que tem um número de plaquetas excessivamente baixo, pelo que as células existentes no seu sangue unir-se-ão para ajudá-lo a coagular.
- Se os testes à função renal ou a proteína na urina demonstrarem sinais de problemas de rins graves.
- Se tem uma redução grave na função do fígado (compromisso hepático).

Advertências e precauções

Antes de iniciar o tratamento com Tegsedi, o seu médico avaliará as suas células sanguíneas, a função do fígado, a função dos rins, a vitamina A e os níveis de proteínas na sua urina. Poderá também ser testada para garantir que tem um teste de gravidez negativo. A não ser por aconselhamento expresso do seu médico, só será tratado com Tegsedi se estes resultados estiverem em níveis aceitáveis e se o resultado do seu teste de gravidez for negativo. O seu médico repetirá estes controlos regularmente

durante o tratamento. É importante fazer regularmente estas análises ao sangue e à urina enquanto estiver a tomar Tegsedí.

Trombocitopenia

Tegsedí pode reduzir as células no sangue responsáveis pela coagulação do sangue (plaquetas), o que pode resultar numa condição chamada trombocitopenia em qualquer altura durante o tratamento com Tegsedí (ver secção 4). Quando não tem plaquetas suficientes, como em caso de trombocitopenia, o seu sangue pode não coagular suficientemente rápido para estancar uma hemorragia. Isto pode dar origem a hematomas, assim como a outros problemas mais graves, como hemorragias excessivas e internas. O seu médico verificará os níveis de plaquetas no seu sangue antes do tratamento e regularmente durante o ciclo completo de tratamento com Tegsedí. É importante realizar estas análises ao sangue regularmente enquanto estiver a tomar Tegsedí, devido ao risco de hemorragia grave causada pelas baixas contagens de plaquetas. Se parar de tomar Tegsedí, os seus níveis sanguíneos deverão ser verificados 8 semanas após descontinuação.

Deve consultar imediatamente o seu médico, se tiver hematomas inexplicáveis ou uma erupção de pequenas manchas vermelhas na pele (chamadas petéquias), sangramentos devido a cortes na pele que não param ou exsudem, sangramento das gengivas ou nariz, sangue na urina ou nas fezes, hemorragia no branco dos olhos. Peça imediatamente ajuda se sentir rigidez no pescoço ou uma dor de cabeça estranha e intensa, porque estes sintomas podem estar a ser causados por uma hemorragia no cérebro.

Glomerulonefrite/problemas de rins

A glomerulonefrite é uma condição dos seus rins, em que eles não trabalham corretamente devido a inflamação e lesões nos rins. Alguns doentes tratados com inotersen desenvolveram esta condição. Os sintomas de glomerulonefrite são urina com espuma, urina com uma coloração rosada ou acastanhada, sangue na urina e volume de urina inferior ao habitual.

Alguns doentes tratados com inotersen também desenvolveram um declínio na função renal sem terem tido glomerulonefrite.

O seu médico verificará a função dos seus rins antes do tratamento e regularmente durante o tratamento com Tegsedí. É importante realizar estas análises ao sangue regularmente enquanto estiver a tomar Tegsedí, devido ao risco de problemas nos rins. Se parar de tomar Tegsedí, a função dos seus rins deverá ser verificada 8 semanas depois da descontinuação. Se desenvolver glomerulonefrite, o seu médico tratá-lo-á adequadamente.

Deficiência de vitamina A

Tegsedí pode reduzir os níveis de vitamina A (também chamada retinol) no seu corpo. O seu médico verificará esses níveis e se já estiverem baixos, a situação deve ser corrigida e quaisquer sintomas terão de desaparecer antes do início do tratamento com Tegsedí. Os sintomas de carência de vitamina A incluem:

- Olhos secos, visão fraca, diminuição da visão noturna, visão turva ou enevoada

Se tiver problemas com a sua visão ou quaisquer outros problemas de olhos, quando estiver a utilizar Tegsedí, deve falar com o seu médico. O seu médico encaminhá-lo-á para um oftalmologista para ser examinado, se necessário.

O seu médico dir-lhe-á para tomar um suplemento diário de vitamina A durante o tratamento com Tegsedí.

Tanto níveis excessivos como deficientes de vitamina A podem prejudicar o desenvolvimento do seu bebé. Por conseguinte, as mulheres com potencial para engravidar devem excluir qualquer hipótese de estarem grávidas antes do início do tratamento com Tegsedí e têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes (ver secção “Gravidez e amamentação” abaixo).

Se está a planear engravidar, deve parar de tomar inotersen, incluindo a suplementação de vitamina A, e certificar-se de que os seus níveis de vitamina A regressaram ao normal antes das tentativas de conceção.

Se for uma gravidez não planeada, deve parar de tomar inotersen. Contudo, devido à prolongada atividade de Tegsedi, os reduzidos níveis de vitamina A podem persistir. Desconhece-se se a continuação da sua suplementação de vitamina A com 3 000 UI por dia será prejudicial para o seu bebé no primeiro trimestre da gravidez, mas esta dose não deve ser excedida. Deve retomar a suplementação de vitamina A durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez, se os níveis de vitamina A ainda não tiverem regressado ao normal, devido ao risco acrescido de deficiência de vitamina A no terceiro trimestre.

Lesão no fígado e monitorização

Tegsedi poderá causar problemas de fígado graves. Terá de fazer análises ao sangue antes de começar a tomar inotersen para verificar se o seu fígado está a funcionar bem. Terá também de fazer análises ao sangue regularmente enquanto estiver a tomar este medicamento. É importante que faça análises regulares ao sangue enquanto estiver a tomar Tegsedi.

Rejeição do transplante hepático

Fale com o seu médico antes de utilizar Tegsedi, se tiver recebido anteriormente um transplante hepático. Foram notificados casos de rejeição do transplante hepático em doentes tratados com Tegsedi. O seu médico irá monitorizá-lo regularmente por causa disto durante o tratamento com Tegsedi.

Crianças e adolescentes

Tegsedi não deve ser utilizado em crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Tegsedi

Informe o seu médico ou farmacêutico, se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. É importante que informe o seu médico se já estiver a ser tratado com algum dos seguintes:

- Medicamentos para evitar coágulos sanguíneos ou que reduzem o número de plaquetas no seu sangue, como por exemplo, ácido acetilsalicílico, heparina, varfarina, clopidrogel, rivoraxabano e dabigatran.
- Quaisquer medicamentos que possam alterar a função dos seus rins ou possam causar-lhes danos, como por exemplo, as sulfonamidas (utilizadas como antibacterianos), anilidos (usados para tratar a febre e dores), antagonistas da aldosterona (utilizados como diuréticos) e alcaloides naturais do ópio e outros opioides (utilizados no tratamento da dor).

Gravidez e amamentação

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

Mulheres com potencial para engravidar

Tegsedi reduzirá o nível de vitamina A no seu corpo, o qual é importante para um desenvolvimento normal do feto durante a gravidez. Desconhece-se se a suplementação de vitamina A pode compensar o risco de deficiência de vitamina A que pode afetar o seu feto (ver “Advertências e Precauções” acima). Se for uma mulher com potencial para engravidar, tem de utilizar métodos contraceptivos eficazes e qualquer hipótese de gravidez deve ser excluída antes do início do tratamento com Tegsedi.

Gravidez

Não deve utilizar Tegsedi se estiver grávida, a não ser por aconselhamento expresso do seu médico.

Amamentação

Inotersen pode passar para o leite materno. Não é possível excluir um risco para o lactente. Deve consultar o seu médico, para saber se deve deixar de amamentar ou parar o tratamento com Tegsedi.

Condução de veículos e utilização de máquinas

A utilização de Tegsedi não demonstrou afetar a capacidade de conduzir ou utilizar maquinaria.

Tegsedi contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por 1,5 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Tegsedi

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada de Tegsedi é uma dose de 284 mg de inotersen.

As doses devem ser administradas uma vez por semana. Todas as doses subsequentes devem ser injetadas uma vez por semana, no mesmo dia da semana.

Via e modo de administração

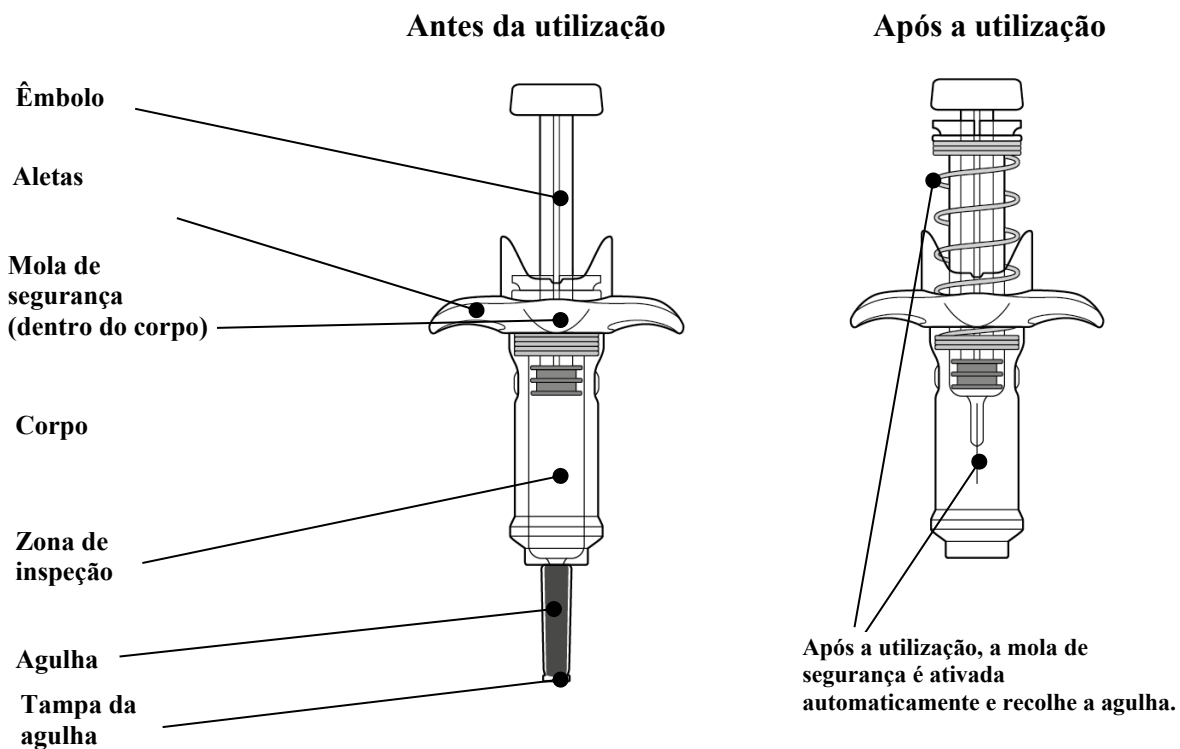
Tegsedi destina-se apenas a ser administrado através de uma injeção sob a pele (via subcutânea).

Instruções de utilização

Antes de utilizar a sua seringa pré-cheia, o seu médico ensinar-lhe-á a si ou ao seu cuidador como utilizá-la da maneira correta. Se você ou o seu cuidador tiverem dúvidas, pergunte ao seu médico.

Leia as “Instruções de Utilização” antes de começar a utilizar a sua seringa pré-cheia e sempre que receber uma prescrição repetida. Pode haver informações novas.

Guia sobre os componentes



Cada seringa pré-cheia contém uma dose e destina-se apenas a uma utilização única.

ADVERTÊNCIAS

Não retire a tampa da agulha antes de chegar ao **Passo 6** destas instruções e estiver pronto para injetar Tegsedi;

Não partilhe a sua seringa com outra pessoa ou reutilize a sua seringa.

Não utilize, se a seringa pré-cheia cair sobre uma superfície dura ou estiver danificada;

Não congele a seringa pré-cheia;

Se ocorrer alguma das situações acima descritas, elimine a seringa pré-cheia num contentor para material perfurante (agulha) e utilize uma nova seringa pré-cheia.

PREPARAÇÃO

1. Reunir o material

- 1 seringa pré-cheia retirada do frigorífico
- 1 toalhete embebido em álcool (não fornecido)
- 1 compressa ou bola de algodão (não fornecido)
- 1 contentor para material perfurante (agulhas) (não fornecido)

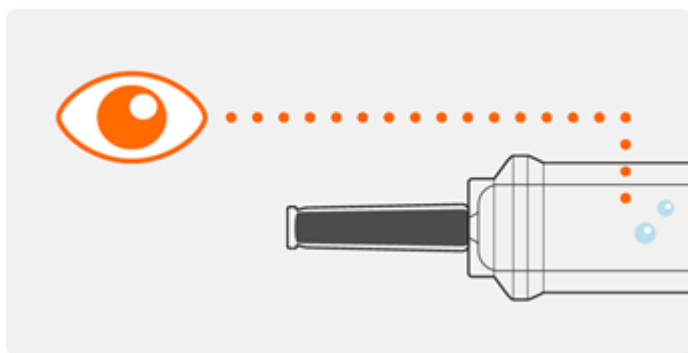
Não injete o medicamento enquanto não tiver reunido o material acima indicado.

2. Preparar a utilização da sua seringa pré-cheia

- Remova a bandeja de plástico da embalagem exterior e verifique a data de validade. Não utilize se o prazo de validade tiver expirado.
- Deixe a seringa pré-cheia atingir a temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) durante 30 minutos, antes da injeção. **Não** aqueça a seringa pré-cheia de qualquer outra forma. Por exemplo, **não** aqueça num micro-ondas ou em água quente, nem perto de outras fontes de calor.
- Retire a seringa pré-cheia da bandeja, segurando no corpo da seringa.

Não mexa o êmbolo.

3. Verificar o medicamento na seringa pré-cheia



Observe a zona de inspeção para verificar se a solução está límpida e incolor a amarelo claro. É normal ver bolhas de ar na solução. Não é necessário fazer nada em relação a isso.

Não utilize, se a solução parecer turva, descolorada ou tiver partículas.

Se a solução parecer turva, descolorada ou tiver partículas, elimine a seringa pré-cheia num contentor para material perfurante (agulhas) e utilize uma nova seringa pré-cheia.

4. Escolher o local de administração



Escolha um local de administração no seu abdômen (barriga) ou na parte da frente das suas coxas.

O local da injeção também pode ser na zona exterior do braço, se Tegsedí for administrado por um cuidador.

Não injete numa área de 3 cm em redor do umbigo.

Não injete sempre no mesmo sítio.

Não injete em locais onde a pele estiver magoada, sensível, vermelha ou endurecida.

Não injete sobre tatuagens, cicatrizes ou pele danificada.

Não injete através de roupa.

5. Limpar o local de administração



Lave as mãos com sabão e água.

Limpe o local da injeção com um toalhete embebido em álcool num movimento circular. Deixe a pele secar ao ar.

Não volte a tocar nessa zona antes da injeção.

INJEÇÃO

6. Retirar a tampa da agulha



Segure no corpo da seringa pré-cheia, com a agulha virada para o lado oposto a si.

Retire a tampa da agulha, puxando-a na vertical. Não a rode. É possível que veja uma gota de líquido na ponta da agulha. É normal.

Mantenha as mãos fora do êmbolo para evitar qualquer pressão sobre ele antes de estar tudo preparado para a injeção.

Não retire a tampa da agulha antes de ser o momento da injeção.

Não puxe a tampa, se estiver a segurar na seringa pré-cheia pelo êmbolo. Segure sempre no corpo da seringa.

Não deixe a agulha tocar em qualquer superfície.

Não retire as bolhas de ar da seringa pré-cheia.

Não volte a colocar a tampa da agulha na seringa pré-cheia.

7. Introduzir a agulha



Segure na seringa pré-cheia com 1 mão.

Segure na pele no local da injeção, como o seu profissional de saúde lhe ensinou. Pode fazer uma ligeira prega na pele no local da injeção ou injetar sem apertar a pele.

Introduza lentamente a agulha no local escolhido, num ângulo de 90°, até à sua total inserção.

Não segure na seringa pré-cheia pelo êmbolo nem faça força sobre o êmbolo para introduzir a agulha.

8. Iniciar a injeção



De forma lenta e firme, pressione o êmbolo totalmente até ao fim, até o medicamento ter sido injetado. Certifique-se de que a agulha permanece totalmente inserida no local de administração quando estiver a injetar o medicamento.

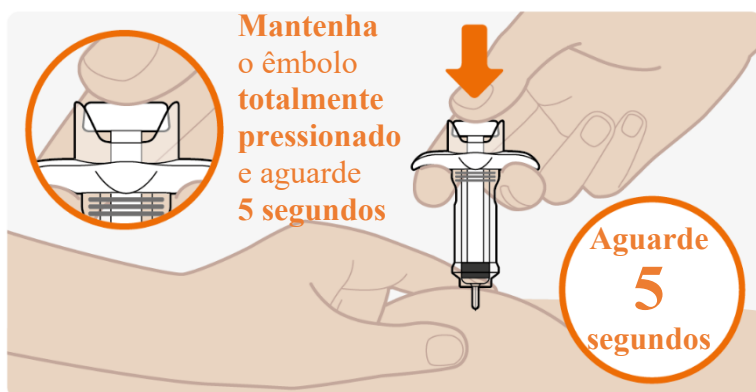
É importante empurrar o êmbolo totalmente até ao fim.

A sua seringa pré-cheia pode fazer um clique à medida que o êmbolo desce. É normal. Isto **não** significa que a injeção terminou.

O êmbolo pode parecer rígido à medida que se aproxima o fim da injeção. Pode ser necessário fazer um pouco mais de pressão sobre o êmbolo para se certificar de que o empurrou até ao limite.

Não largue o êmbolo.

9. Empurrar o êmbolo para baixo



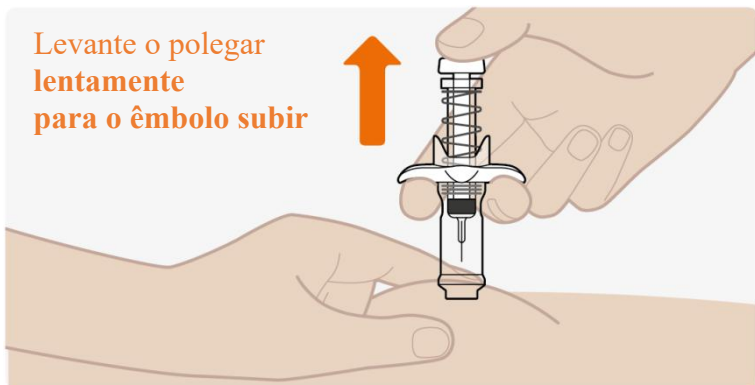
Pressione firmemente sobre o êmbolo no fim da injeção. Mantenha o êmbolo totalmente pressionado e aguarde **5 segundos**. Se largar o êmbolo demasiadamente rápido, pode perder uma parte do medicamento.

O êmbolo começará a subir automaticamente, o que significa que o êmbolo foi pressionado totalmente até ao fim.

Volte a pressioná-lo, se o êmbolo não começar a subir automaticamente.

10. Concluir a injeção

Levante o polegar lentamente para o êmbolo subir



Lentamente alivie a pressão sobre o êmbolo para permitir que a mola de segurança faça subir automaticamente o êmbolo.

A agulha deve agora estar recolhida em segurança, no interior da seringa pré-cheia, e a mola do mecanismo de segurança é visível no exterior do êmbolo.

Quando o êmbolo parar, a sua injeção está concluída.

Se o êmbolo não subir automaticamente, ao aliviar a pressão, significa que a mola de segurança não foi ativada e, então, deve voltar a pressionar o êmbolo mas com mais força.

Não tente subir o êmbolo manualmente. Retire a seringa pré-cheia na vertical da pele.

Não tente colocar novamente a tampa na agulha recolhida.

Não esfregue o local da injeção.

ELIMINAÇÃO E CUIDADOS

Eliminar a seringa pré-cheia utilizada



Deposite a seringa pré-cheia utilizada num contentor para eliminação de material perfurante, imediatamente após a utilização. Não deite fora a seringa pré-cheia no lixo doméstico.

Se utilizar mais Tegsedí do que deveria

Contacte o seu médico ou farmacêutico, ou dirija-se de imediato às Urgências de um hospital, mesmo que não tenha sintomas.

Caso se tenha esquecido de utilizar Tegsedí

Se falhar a sua dose de Tegsedí, deve tomar a dose seguinte o mais rapidamente possível, a não ser que a dose seguinte marcada seja no espaço de dois dias, e, nesse caso, deve saltar-se a dose falhada e a dose seguinte deve ser administrada como agendada.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Tegsedí

Não pare de utilizar Tegsedí, a não ser por indicação do seu médico.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Efeitos indesejáveis graves

Se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis, pare de utilizar Tegsedí e contacte imediatamente o seu médico:

- Sintomas que possam indicar glomerulonefrite (condição em que os seus rins não funcionam corretamente), tais como urina com espuma, urina de coloração rosada ou acastanhada, sangue na urina ou volume de urina inferior ao habitual. A glomerulonefrite é um efeito indesejável frequente de inotersen (pode afetar até 1 em 10 pessoas).
- Sintomas que podem indicar trombocitopenia (condição em que o sangue não coagula devido a níveis baixos de plaquetas no sangue), tais como hematomas inexplicáveis ou uma erupção de pequenas manchas vermelhas na pele (chamadas petéquias), sangramentos devido a cortes na pele que não param ou exsudem, sangramento das gengivas ou nariz, sangue na urina ou nas fezes ou hemorragia no branco dos olhos. Um nível baixo de plaquetas no sangue é um efeito indesejável muito frequente de inotersen (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas).
- Sintomas que possam indicar lesão do fígado, tal como amarelecimento dos olhos ou da pele, ou urina escura, potencialmente acompanhada de comichão na pele, dor na parte superior direita da zona do seu estômago (abdómen), perda de apetite, hemorragia ou formação de nódos negros mais facilmente do que o normal ou sensação de cansaço.

Peça imediatamente ajuda se sentir rigidez no pescoço ou uma dor de cabeça estranha e intensa, porque estes sintomas podem estar a ser causados por uma hemorragia no cérebro.

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Redução dos glóbulos vermelhos, o que pode tornar a pele pálida e provocar cansaço e falta de ar (anemia)
- Dor de cabeça
- Vômitos ou náuseas
- Subida da temperatura corporal
- Sensação de frio (arrepios) ou tremores
- Dor, vermelhidão, comichão ou hematoma no local da injeção
- Inchaço dos tornozelos, pés ou dedos (edema periférico).

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Um aumento no número de uns glóbulos brancos chamados eosinófilos, no seu sangue (eosinofilia)
- Diminuição do apetite
- Sensação de desmaio ou tontura, especialmente ao levantar (tensão arterial baixa, hipotensão)
- Nódos negros
- Acumulação de sangue nos tecidos que pode parecer muito idêntica a nódos negros graves (hematoma)
- Comichão
- Erupção cutânea

- Lesões nos rins que levem a uma função renal deficiente ou falência dos rins
- Alterações nos resultados das análises ao sangue e à urina (isto pode indicar danos no fígado ou rins)
- Sintomas tipo gripais, como temperatura elevada, dores e arrepios (condição semelhante à gripe)
- Inchaço no local da injeção ou descoloração da pele

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Reação alérgica

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente 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

Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Tegsedí

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, na bandeja e na seringa pré-cheia após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Tegsedí pode ser conservado fora do frigorífico até 6 semanas, a uma temperatura inferior a 30 °C. Se for conservado fora do frigorífico e não for utilizado no prazo de 6 semanas, este medicamento deve ser eliminado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se verificar que o conteúdo da seringa pré-cheia está turvo ou contém partículas.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tegsedí

- A substância ativa é inotersen.
- 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.

- Os outros componentes são água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio e ácido clorídrico (ver «Tegsedí contém sódio» na secção 2).

Qual o aspeto de Tegsedí e conteúdo da embalagem

Tegsedí é uma solução injetável límpida, incolor a amarelo claro numa seringa pré-cheia (injeção). Tegsedí está disponível em embalagens de 1 ou de 4 seringas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Akcea Therapeutics Ireland Ltd
St. James House,
72 Adelaide Road, Dublin 2
D02 Y017, Irlanda

Fabricante

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Brunnerstraße 63/18-19
1230 Viena
Áustria

Este folheto foi revisto pela última vez em 11/2023

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