

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tegsedi 284 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL contiene 189 mg di inotersen (come inotersen sodico).

Ogni siringa preriempita contiene 284 mg di inotersen (come inotersen sodico) in 1,5 mL di soluzione.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione)

Soluzione limpida, da incolore a giallo pallido (pH 7,5–8,8)

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tegsedi è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da amiloidosi ereditaria da accumulo da transtiretina (hATTR) con polineuropatia in stadio 1 o 2.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e proseguito sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di pazienti con amiloidosi ereditaria da accumulo di transtiretina.

Posologia

La dose raccomandata è di 284 mg di inotersen somministrati mediante iniezione sottocutanea. Le dosi devono essere somministrate una volta alla settimana. Al fine di assicurare una somministrazione costante, occorre informare i pazienti che devono ricevere l'iniezione ogni settimana, sempre nello stesso giorno.

Aggiustamento della dose in caso di riduzione della conta piastrinica

Inotersen è associato a riduzioni della conta piastrinica, che possono provocare una trombocitopenia. Il dosaggio deve essere modificato in base ai valori di laboratorio come segue:

Tabella 1. Monitoraggio e raccomandazioni di dosaggio per inotersen in base alla conta piastrinica

Conta piastrinica (x10 ⁹ /L)	Frequenza di monitoraggio	Dosaggio
> 100	Ogni 2 settimane	Proseguire con la somministrazione settimanale
Da ≥ 75 a < 100*	Ogni settimana	La frequenza di somministrazione deve essere ridotta a 284 mg ogni 2 settimane.
< 75*	Due volte alla settimana fino a ottenere 3 valori consecutivi al	Sospendere la somministrazione fino a ottenere 3 valori consecutivi

Conta piastrinica (x10 ⁹ /L)	Frequenza di monitoraggio	Dosaggio
	di sopra di 75, poi monitoraggio settimanale.	>100. Alla ripresa del trattamento, ridurre la frequenza di somministrazione a 284 mg ogni 2 settimane.
< 50‡†	Due volte alla settimana fino a ottenere 3 valori consecutivi al di sopra di 75, poi monitoraggio settimanale. Deve essere valutata una maggiore frequenza di monitoraggio in presenza di fattori di rischio aggiuntivi per il sanguinamento.	Sospendere la somministrazione fino a ottenere 3 valori consecutivi >100. Alla ripresa del trattamento, ridurre la frequenza di somministrazione a 284 mg ogni 2 settimane. Si deve considerare l'uso di corticosteroidi in presenza di fattori di rischio aggiuntivi per il sanguinamento.
< 25†	Ogni giorno fino a ottenere 2 valori consecutivi >25, poi monitoraggio 2 volte alla settimana fino a ottenere 3 valori consecutivi >75. Successivamente, monitoraggio settimanale fino a ottenimento di valori stabili.	Interrompere il trattamento. Si raccomanda l'uso di corticosteroidi.

* Se un esame successivo conferma il risultato dell'esame iniziale, modificare la frequenza di monitoraggio e il dosaggio come raccomandato in tabella.

‡ Nei fattori di rischio aggiuntivi per il sanguinamento rientrano età > 60 anni, medicinali anticoagulanti o antiaggreganti piastrinici e/o storia pregressa di eventi di sanguinamento maggiore.

† È fortemente raccomandata una terapia con glucocorticoidi per invertire il calo piastrinico, salvo controindicazioni all'uso di corticosteroidi. Nei pazienti che interrompono la terapia con inotersen a causa di conte piastriniche inferiori a 25 x 10⁹/L, la terapia non deve essere ripresa.

Dosi dimenticate

Qualora venga dimenticata una dose di inotersen, la dose successiva deve essere somministrata quanto prima, a meno che la dose successiva non sia prevista entro due giorni, nel qual caso la dose dimenticata deve essere tralasciata somministrando la dose successiva come programmato.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono necessari aggiustamenti della dose in pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose in pazienti con insufficienza renale lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2). Inotersen non deve essere usato in pazienti con rapporto proteine-creatinina nelle urine (UPCR) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) o con velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) < 45 mL/min/1,73 m² (vedere paragrafo 4.3).

A causa del rischio di glomerulonefrite e del possibile deterioramento della funzionalità renale, durante il trattamento con inotersen è necessario monitorare l'UPCR e l'eGFR (vedere paragrafo 4.4). Se viene confermata una condizione di glomerulonefrite acuta, occorre considerare un'interruzione permanente del trattamento.

Insufficienza epatica

Non sono necessari aggiustamenti della dose in pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2). Inotersen non deve essere usato in pazienti con insufficienza epatica severa (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti sottoposti a trapianto di fegato

Inotersen non è stato valutato in pazienti sottoposti a trapianto di fegato. Si raccomanda pertanto di interrompere inotersen in questi pazienti.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di inotersen nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Solo per uso sottocutaneo. Ogni siringa preriempita è esclusivamente monouso.

La prima iniezione somministrata dal paziente o dal *caregiver* deve essere effettuata sotto la guida di un operatore sanitario opportunamente qualificato. I pazienti e/o i *caregiver* devono essere istruiti riguardo alla tecnica di somministrazione sottocutanea di Tegsedi.

I siti per l'iniezione includono l'addome, la regione superiore delle cosce o la parte superiore esterna del braccio. È importante alternare i siti d'iniezione. Nel caso di somministrazione nella parte superiore del braccio, l'iniezione deve essere effettuata da un'altra persona. Occorre evitare di praticare l'iniezione all'altezza del girovita o in altri siti potenzialmente soggetti a pressione o sfregamento a causa dell'abbigliamento. Tegsedi non deve essere iniettato in aree interessate da malattie o lesioni cutanee né in aree coperte da tatuaggi o da cicatrici.

Prima dell'iniezione occorre lasciare che la siringa preriempita raggiunga la temperatura ambiente, prelevandola dal frigorifero almeno 30 minuti prima dell'uso. Non utilizzare altri metodi per riscaldare la siringa.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Conta piastrinica pre-trattamento $< 100 \times 10^9/L$.

Rapporto proteine-creatinina nelle urine (UPCR) pre-trattamento $\geq 113 \text{ mg/mmol}$ (1 g/g).

Velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) $< 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

Insufficienza epatica severa.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Trombocitopenia

Inotersen è associato a riduzioni della conta piastrinica, che possono provocare trombocitopenia in qualsiasi momento durante il trattamento trombocitopenia (vedere paragrafo 4.8). La conta piastrinica deve essere monitorata ogni 2 settimane durante l'intero ciclo di trattamento con inotersen e nelle 8 settimane successive all'interruzione del trattamento. Nella tabella 1 sono specificati gli aggiustamenti raccomandati per la frequenza di monitoraggio e il dosaggio di inotersen (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere informati della necessità di informare immediatamente il proprio medico di eventuali segni di sanguinamento insolito o prolungato (per es. petecchie, ematomi spontanei, sanguinamento subcongiuntivale, epistassi, sanguinamento dalle gengive, presenza di sangue nelle

urine o nelle feci, sanguinamento nel bianco dell'occhio), rigidità del collo o cefalea severa atipica, poiché questi sintomi possono essere causati da sanguinamento nel cervello.

È necessario usare particolare prudenza nei pazienti anziani, nei pazienti in terapia con medicinali antitrombotici, medicinali antiaggreganti piastrinici o medicinali potenzialmente in grado di abbassare la conta piastrinica (vedere paragrafo 4.5) e in pazienti con storia pregressa di eventi di sanguinamento maggiore.

Glomerulonefrite/deterioramento della funzionalità renale

Nei pazienti trattati con inotersen si sono verificati casi di glomerulonefrite (vedere paragrafo 4.8). Un deterioramento della funzionalità renale è stato osservato anche in un numero di soggetti che non presentavano segni di glomerulonefrite (vedere paragrafo 4.8).

L'UPCR e l'eGFR devono essere monitorati ogni 3 mesi o con maggiore frequenza, secondo quanto clinicamente indicato, in base alla storia di insufficienza renale cronica e/o amiloidosi renale. Dopo l'interruzione del trattamento, il monitoraggio dell'UPCR e dell'eGFR deve proseguire per 8 settimane. I pazienti con UPCR superiore o uguale al doppio del limite superiore del valore normale o con eGFR < 60 mL/min, confermata dalla ripetizione dell'esame e dall'assenza di una spiegazione alternativa, devono essere monitorati ogni 4 settimane.

In caso di riduzione dell'eGFR > 30 %, in assenza di una spiegazione alternativa, occorre valutare una sospensione di inotersen in attesa di un'ulteriore valutazione della causa.

Se l'UPCR è ≥ 2 g/g (226 mg/mmol), e il risultato è confermato dalla ripetizione dell'esame, occorre sospendere la somministrazione di inotersen ed eseguire ulteriori indagini su una possibile glomerulonefrite acuta. Inotersen deve essere interrotto in via permanente qualora venga confermata una condizione di glomerulonefrite acuta. Se la glomerulonefrite viene esclusa, è possibile riprendere la somministrazione purché clinicamente indicato e in seguito a un miglioramento della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.3).

Se la diagnosi di glomerulonefrite viene confermata, occorre considerare un inizio precoce della terapia immunosoppressiva.

Occorre prudenza nell'uso di medicinali nefrotossici e di altri medicinali che possono compromettere la funzionalità renale (vedere paragrafo 4.5).

Carenza di vitamina A

Sulla base del meccanismo d'azione, si prevede che inotersen riduca i livelli plasmatici di vitamina A (retinolo) al di sotto della norma (vedere paragrafo 5.1).

Prima di iniziare il trattamento con inotersen occorre correggere i livelli plasmatici di vitamina A (retinolo) al di sotto del limite inferiore della norma e risolvere eventuali sintomi oculari o segni di una carenza di vitamina A.

I pazienti trattati con inotersen devono assumere una supplementazione orale con circa 3 000 UI di vitamina A al giorno per ridurre il rischio potenziale di tossicità oculare dovuto alla carenza di vitamina A. Si raccomanda l'invio dei pazienti a un oftalmologo per una valutazione in caso di sviluppo di sintomi oculari riconducibili a carenza di vitamina A, inclusi: ridotta visione notturna o cecità notturna, secchezza oculare persistente, infiammazione oculare, infiammazione o ulcerazione corneale, ispessimento corneale, perforazione corneale.

Durante i primi 60 giorni di gravidanza, livelli sia eccessivi sia carenti di vitamina A possono essere associati a un aumentato rischio di malformazione fetale. Pertanto, prima di iniziare il trattamento occorre escludere una possibile gravidanza, e le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci (vedere paragrafo 4.6). Se una donna intende pianificare una gravidanza, il trattamento con

inotersen e la supplementazione con vitamina A devono esseri interrotti e i livelli plasmatici di vitamina A devono essere monitorati e devono tornare a valori normali prima di tentare il concepimento.

In caso di gravidanza inattesa, il trattamento con inotersen deve essere interrotto. A causa della lunga emivita di inotersen (vedere paragrafo 5.2), una carenza di vitamina A potrebbe insorgere anche dopo la cessazione del trattamento. Non è possibile fornire alcuna raccomandazione circa la prosecuzione o l'interruzione della supplementazione con vitamina A durante il primo trimestre di una gravidanza inattesa. Se si prosegue la supplementazione con vitamina A, la dose giornaliera non deve superare 3 000 UI al giorno, poiché non esistono dati a sostegno di dosi più elevate. Successivamente, la supplementazione con vitamina A alla dose di 3 000 UI al giorno deve essere ripresa durante il secondo e il terzo trimestre se i livelli plasmatici di retinolo non si sono ancora normalizzati, a causa dell'aumentato rischio di carenza di vitamina A nel terzo trimestre.

Non è noto se la supplementazione con vitamina A in gravidanza sia sufficiente a prevenire una carenza di vitamina A qualora il trattamento con inotersen continui durante la gravidanza. Tuttavia, per via del meccanismo d'azione di inotersen è improbabile che un aumento della supplementazione con vitamina A al di sopra di 3 000 UI al giorno durante la gravidanza possa correggere i livelli di retinolo plasmatico e può essere dannoso per la madre e il feto.

Monitoraggio epatico e danno epatico da farmaci

Transaminasi elevate si verificano con frequenza comune in pazienti trattati con inotersen. Sono stati segnalati anche casi gravi di danno epatico da farmaci (*drug-induced liver injury*, DILI), inclusi casi con tempo all'insorgenza prolungato (fino a 1 anno). La funzionalità epatica deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con inotersen. I valori degli enzimi epatici devono essere misurati 4 mesi dopo l'inizio del trattamento con inotersen e successivamente ogni anno o più di frequente, secondo quanto clinicamente indicato. Una valutazione clinica e la misurazione delle prove di funzionalità epatica devono essere eseguite tempestivamente, preferibilmente entro 72 ore, nei pazienti che segnalano sintomi che possono essere indicativi di danno epatico, inclusi stanchezza, anoressia, fastidio nella parte superiore destra dell'addome, urine scure o itterizia. Una sospensione della dose deve essere considerata fino a quando non sia stata eseguita la valutazione clinica e della funzionalità epatica. In caso di sospetto sviluppo di danno epatico da inotersen in un paziente, inotersen deve essere interrotto in via permanente.

Inotersen non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Rigetto di trapianto di fegato

Inotersen non è stato valutato in pazienti sottoposti a trapianto di fegato nell'ambito di studi clinici (paragrafo 4.2). Casi di rigetto di trapianto di fegato sono stati segnalati in pazienti trattati con inotersen. Durante il trattamento con inotersen i pazienti sottoposti a precedente trapianto di fegato devono essere monitorati per l'insorgenza di segni e sintomi di rigetto di trapianto. In questi pazienti devono essere effettuati mensilmente test di funzionalità epatica. Nei pazienti che sviluppano rigetto di trapianto di fegato durante il trattamento si deve considerare l'interruzione di inotersen.

Precauzioni prima di iniziare il trattamento con inotersen

Prima di iniziare il trattamento con Tegsedi si devono valutare la conta piastrinica, la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR), il rapporto proteine-creatinina nelle urine (UPCR), gli enzimi epatici, lo stato di gravidanza e i livelli di vitamina A.

Dopo l'inizio del trattamento con inotersen, in alcuni casi possono verificarsi aumenti transitori dei livelli di proteina C reattiva (PCR) e delle piastrine. Di norma questa reazione si risolve spontaneamente dopo alcuni giorni di trattamento.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 1,5 mL, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Occorre usare cautela con medicinali antitrombotici, medicinali antiaggreganti piastrinici e medicinali in grado di abbassare la conta piastrinica quali, per esempio, acido acetilsalicilico, clopidogrel, warfarin, eparina, eparine a basso peso molecolare, inibitori del fattore Xa come rivaroxaban e apixaban e inibitori della trombina come dabigatran (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Occorre usare cautela con l'uso concomitante di medicinali nefrotossici e altri medicinali che possono compromettere la funzionalità renale quali sulfonamidi, antagonisti dell'aldosterone, anilidi, alcaloidi naturali dell'oppio e altri oppioidi (vedere paragrafo 4.4). Non sono state condotte valutazioni sistematiche della co-somministrazione di inotersen e di medicinali potenzialmente nefrotossici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Inotersen riduce i livelli plasmatici di vitamina A che è essenziale per il normale sviluppo fetale. Non è noto se la supplementazione con vitamina A sia sufficiente a ridurre il rischio per il feto (vedere paragrafo 4.4). Per questo motivo, prima di iniziare il trattamento occorre escludere una possibile gravidanza e le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di inotersen in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali inerenti la tossicità riproduttiva non sono sufficienti (vedere paragrafo 5.3). A causa del potenziale teratogeno derivante da uno squilibrio dei livelli di vitamina A, inotersen non deve essere usato durante la gravidanza, salvo nel caso in cui la condizione clinica della donna lo richieda. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con inotersen.

Allattamento

Non è noto se inotersen/metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione dei metaboliti di inotersen nel latte (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

È necessario decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Tegsedì tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili informazioni sugli effetti di inotersen sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali non hanno indicato alcun impatto di inotersen sulla fertilità maschile o femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Tegsedì non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente osservate durante il trattamento con inotersen sono state eventi associati a reazioni in sede di iniezione (50,9 %). Altre reazioni avverse più comunemente segnalate con inotersen sono state nausea (31,3 %), cefalea (23,2 %), piressia (19,6 %), edema periferico (18,8 %), brividi (17,9 %), vomito (15,2 %), anemia (13,4 %), trombocitopenia (13,4 %) e conta delle piastrine diminuita (10,7 %).

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella 2 sono riportate le reazioni avverse da farmaci (ADR) elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, le ADR sono ordinate per frequenza, a partire dalle reazioni più frequenti. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse al farmaco sono riportate in ordine decrescente di gravità. Inoltre, per ogni ADR la corrispondente categoria di frequenza si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2. Elenco delle reazioni avverse osservate negli studi clinici e nelle fonti post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia Anemia Conta delle piastrine diminuita	Eosinofilia		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Appetito ridotto		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			
Patologie vascolari		Ipotensione ortostatica Ipotensione Ematoma		
Patologie gastrointestinali	Vomito Nausea			
Patologie epatobiliari		Transaminasi aumentate		Danno epatico da farmaci
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Rash		
Patologie renali e urinarie		Glomerulonefrite Proteinuria Insufficienza renale Lesione traumatica renale acuta Danno renale		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia Brividi Reazioni in sede di iniezione Edema periferico	Malattia simil-influenzale Tumefazione periferica Alterazione del colore in sede di iniezione		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Contusione		

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni in sede di iniezione

Gli eventi osservati più frequentemente sono stati quelli associati a reazioni in sede di iniezione (dolore, eritema, prurito, tumefazione, rash, indurimento, ecchimosi ed emorragia in sede di iniezione). Questi eventi sono solitamente auto-limitanti o possono essere gestiti con un trattamento sintomatico.

Trombocitopenia

Inotersen è associato a riduzioni della conta piastrinica, che possono provocare una trombocitopenia. Nello studio di fase 3 NEURO-TTR, riduzioni della conta piastrinica a livelli inferiori alla norma ($140 \times 10^9/L$) sono state osservate nel 54 % dei pazienti trattati con inotersen e nel 13 % dei pazienti trattati con placebo; riduzioni a livelli al di sotto di $100 \times 10^9/L$ sono state osservate nel 23 % dei pazienti trattati con inotersen e nel 2 % dei pazienti trattati con placebo; conte piastriniche confermate $<75 \times 10^9/L$ sono state osservate nel 10,7 % dei pazienti trattati con inotersen. Tre (3 %) pazienti hanno sviluppato conte piastriniche $<25 \times 10^9/L$; uno di questi pazienti ha manifestato un'emorragia intracranica fatale. Durante il trattamento con inotersen i pazienti devono essere monitorati per l'insorgenza di trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4).

Immunogenicità

Nello studio pivotal di fase 2/3, il 30,4 % dei pazienti trattati con inotersen è risultato positivo agli anticorpi antifarmaco dopo 15 mesi di trattamento. Lo sviluppo di anticorpi antifarmaco a inotersen è stato caratterizzato da una comparsa tardiva (insorgenza mediana >200 giorni) e da un basso titolo (picco mediano di 284 nello studio pivotal). In presenza degli anticorpi antifarmaco non sono stati osservati effetti sulle proprietà farmacocinetiche (massima concentrazione plasmatica $[C_{max}]$, area sotto la curva [AUC] o emivita) né sull'efficacia di inotersen, ma i pazienti che li hanno sviluppati hanno manifestato un maggior numero di reazioni in sede di iniezione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio occorre fornire assistenza medica di supporto, inclusi un consulto con un operatore sanitario e un'attenta osservazione dello stato clinico del paziente.

I valori delle piastrine e i test di funzionalità renale devono essere monitorati regolarmente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci del sistema nervoso; codice ATC: N07XX15.

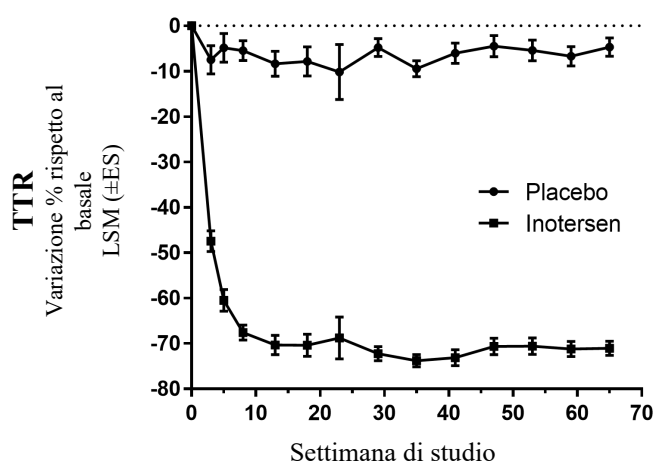
Meccanismo d'azione

Inotersen è un oligonucleotide antisense (ASO) 2'-O-2-metossietile (2'-MOE) fosforotioato che inibisce la secrezione di transtiretina (TTR) nell'uomo. Il legame selettivo di inotersen al RNA messaggero (mRNA) di TTR causa la degradazione del mRNA sia mutante sia wild-type (normale) di TTR, impedendo la sintesi della proteina TTR a livello epatico, con conseguenti significative riduzioni dei livelli della proteina TTR mutata e wild-type secreta dal fegato nella circolazione.

TTR è una proteina carrier per la RBP4 (proteina legante il retinolo), che è il principale trasportatore della vitamina A (retinolo). Pertanto, si prevede che la riduzione plasmatica di TTR determini una diminuzione dei livelli plasmatici di retinolo al di sotto del limite inferiore della norma.

Effetti farmacodinamici

Nello studio pivotal, uno studio di fase 2/3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza di ISIS 420915 in pazienti affetti da polineuropatia amiloide familiare (studio NEURO-TTR), nel gruppo di trattamento con inotersen è stata osservata una riduzione robusta dei livelli circolanti di TTR durante il periodo di trattamento di 15 mesi, con variazioni percentuali medie della TTR sierica comprese tra il 68,41 e il 74,03 % (range mediano: 74,64-78,98 %) dalla Settimana 13 alla Settimana 65 (Figura 1) rispetto al basale. Nel gruppo placebo, la concentrazione sierica media di TTR è diminuita dell'8,50 % alla Settimana 3 e successivamente si è mantenuta piuttosto costante per l'intero periodo di trattamento.



Transtiretina (TTR)
Media dei minimi quadrati (LSM)
Errore standard (ES)

Figura 1 Variazione percentuale della TTR sierica nel tempo rispetto al basale

Efficacia e sicurezza clinica

Lo studio multicentrico NEURO-TTR, in doppio cieco, controllato con placebo, ha incluso 172 pazienti trattati affetti da amiloidosi ereditaria da accumulo di transtiretina con polineuropatia (hATTR-PN). La malattia hATTR-PN è classificata in 3 stadi: i) i pazienti in stadio 1 non necessitano di assistenza per la deambulazione, ii) i pazienti in stadio 2 necessitano di assistenza per la deambulazione, e iii) i pazienti in stadio 3 necessitano di una sedia a rotelle. Nello studio pivotal

NEURO-TTR sono stati arruolati soggetti con hATTR-PN in stadio 1 e 2 e Neuropathy Impairment Score (punteggio NIS) compreso tra ≥ 10 e ≤ 130 . Lo studio ha valutato inotersen alla dose di 284 mg somministrato mediante singola iniezione sottocutanea una volta alla settimana per 65 settimane di trattamento. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere inotersen o placebo. Gli endpoint primari di efficacia erano la variazione del punteggio composito mNIS+7 (punteggio NIS modificato + 7 test) dal basale alla Settimana 66 e del punteggio totale al questionario sulla qualità di vita Norfolk QoL-DN (Quality of Life – Diabetic Neuropathy). I pazienti sono stati stratificati per stadio della malattia (Stadio 1 vs. Stadio 2), mutazione di TTR (V30M vs. non-V30M) e precedente trattamento con tafamidis o diflunisal (sì vs. no). Nella tabella 3 sono riportate le caratteristiche demografiche e della malattia al basale.

Tabella 3. Caratteristiche demografiche al basale

	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)
Età (anni), media (DS)	59,5 (14,05)	59,0 (12,53)
Età ≥ 65 anni, n (%)	26 (43,3)	48 (42,9)
Sesso maschile, n (%)	41 (68,3)	77 (68,8)
Punteggio mNIS+7, media (DS)	74,75 (39,003)	79,16 (36,958)
Norfolk QoL-DN, media (DS)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Stadio della malattia, n (%)		
Stadio 1	42 (70,0)	74 (66,1)
Stadio 2	18 (30,0)	38 (33,9)
Mutazione V30M di TTR ¹ , n (%)		
Sì	33 (55,0)	56 (50,0)
No	27 (45,0)	56 (50,0)
Precedente trattamento con tafamidis o diflunisal ¹ , n (%)		
Sì	36 (60,0)	63 (56,3)
No	24 (40,0)	49 (43,8)
hATTR-CM ² , n (%)	33 (55,0)	75 (66,4)
Durata della hATTR-PN ³ (mesi) media (DS)	64,0 (52,34)	63,9 (53,16)
Durata della hATTR-CM ³ (mesi) media (DS)	34,1 (29,33)	44,7 (58,00)

¹ Sulla base del database clinico.

² Definiti come tutti i pazienti con diagnosi di amiloidosi ereditaria da accumulo di transtiretina con cardiomiopatia (hATTR-CM) all'ingresso nello studio o con spessore della parete del ventricolo sinistro $>1,3$ cm all'ecocardiogramma senza storia nota di ipertensione persistente.

³ Durata dall'insorgenza della sintomatologia alla data del consenso informato.

Neuropathy Impairment Score modificato (mNIS)

Quality of Life – Diabetic Neuropathy (QoL-DN)

Amiloidosi ereditaria da accumulo di transtiretina con polineuropatia (hATTR-PN)

Deviazione standard (DS)

Le variazioni di entrambi gli endpoint primari (mNIS+7 e Norfolk QoL-DN) rispetto al basale hanno dimostrato un beneficio statisticamente significativo a favore del trattamento con inotersen alla Settimana 66 (tabella 4). I risultati alla Settimana 66 su molteplici caratteristiche della malattia [mutazione di TTR (V30M, non-V30M)], stadio della malattia (Stadio 1, Stadio 2), precedente trattamento con tafamidis o diflunisal (sì, no), presenza di hATTR-CM (sì, no) hanno evidenziato un beneficio statisticamente significativo in tutti i sottogruppi sulla base del punteggio composito mNIS+7 e, in tutti i sottogruppi tranne uno (set CM-Eco; $p=0,067$), sulla base del punteggio totale Norfolk QoL-DN (tabella 5). Inoltre, i risultati di analisi effettuate sui punteggi compositi dei componenti del punteggio mNIS+7 e dei domini Norfolk QoL-DN sono coerenti con l'analisi degli endpoint primari e hanno evidenziato un beneficio per le neuropatie motorie, sensoriali e autonome (figura 2).

Tabella 4. Analisi degli endpoint primari basata su mNIS+7 e Norfolk QoL-DN

	mNIS+7		Norfolk QOL-DN	
	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)
Basale n Media (DS)	60 74,75 (39,003)	112 79,165 (36,958)	59 48,68 (26,746)	111 48,22 (27,503)
Variazione alla Settimana 66 n LSM (ES) IC al 95 % Differenza di LSM (Tegsedi – Placebo) IC al 95 % Valore di P	60 25,43 (3,225) 19,11; 31,75	112 10,54 (2,397) 15,85; 15,24 -14,89 -22,55; -7,22 <0,001	59 12,94 (2,840) 7,38; 18,51	111 4,38 (2,175) 0,11; 8,64 -8,56 -15,42; -1,71 0,015

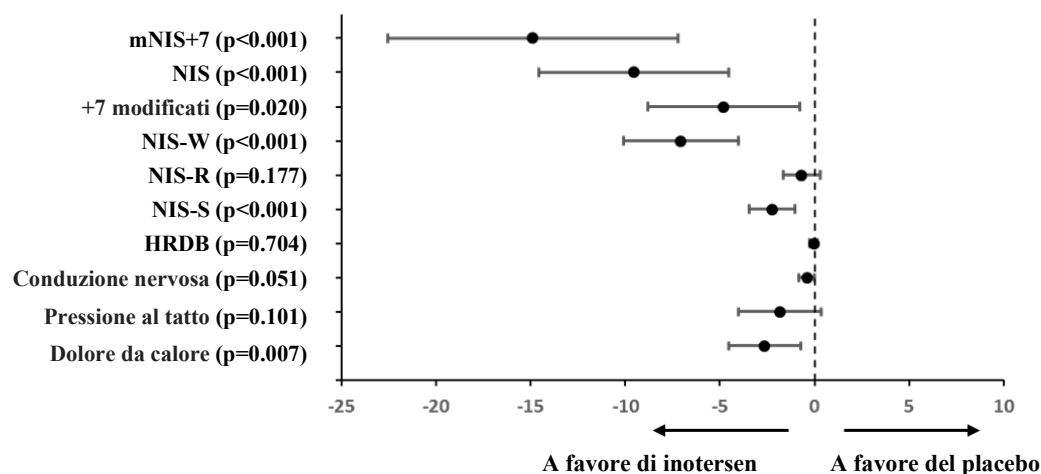
Quality of Life – Diabetic Neuropathy (QoL-DN)

Deviazione standard (DS)

Media dei minimi quadrati (LSM)

Tabella 5. Analisi di sottogruppo per i punteggi mNIS+7 e Norfolk QoL-DN

		mNIS+7		Norfolk QOL-DN		
		Variazione rispetto al basale Inotersen – Placebo		Variazione rispetto al basale Inotersen – Placebo		
Sottogruppo	n (Placebo, Inotersen)	Differenza LSM (ES)	Valore di P	n (Placebo, Inotersen)	Differenza LSM (ES)	Valore di P
Settimana 66						
V30M	32, 58	-13.52 (3.795)	p<0.001	32, 58	-8.14 (3.998)	p=0.042
Non-V30	28, 54	-19.06 (5.334)	p<0.001	27, 53	-9.87 (4.666)	p=0.034
Malattia in stadio I	39, 74	-12.13 (3.838)	P=0.002	38, 73	-8.44 (3.706)	p=0.023
Malattia in stadio II	21, 38	-24.79 (5.601)	p<0.001	21, 38	-11.23 (5.271)	p=0.033
Precedente uso di stabilizzatori	33, 61	-18.04 (4.591)	p<0.001	32, 60	-9.26 (4.060)	p=0.022
Naïve al trattamento	27, 51	-14.87 (4.377)	p<0.001	27, 51	-10.21 (4.659)	p=0.028
Set CM-Eco	33, 75	-14.94 (4.083)	p<0.001	33, 75	-7.47 (4.075)	p=0.067
Set no CM- Eco	27, 37	-18.79 (5.197)	p<0.001	26, 36	-11.67 (4.213)	p=0.006



Differenza LSM nella variazione rispetto al basale alla Settimana 66
(dimensione dell'effetto inotersen-placebo, IC al 95 %)

Media dei minimi quadrati (LSM)
Quality of Life – Diabetic Neuropathy (QoL-DN)
Neuropathy Impairment Score modificato (mNIS)
NIS-W – sottopunteggio relativo alla debolezza
NIS-R – sottopunteggio relativo ai riflessi miotatici muscolari
NIS-S – sottopunteggio relativo alla sensibilità clinica
Frequenza cardiaca in respirazione profonda (HRDB)

Figura 2 Differenza nella variazione della media dei minimi quadrati (LSM) per i componenti del punteggio mNIS+7 tra i gruppi di trattamento rispetto al basale

Secondo un'analisi condotta sui soggetti responder secondo il punteggio mNIS+7, con variazioni delle soglie comprese tra incrementi di 0 punti e 30 punti rispetto al basale (sul set di sicurezza), a ogni soglia valutata, il gruppo trattato con inotersen ha evidenziato un tasso di risposta circa 2 volte superiore rispetto al gruppo placebo, dimostrando una risposta costante. Sono stati considerati responder i soggetti che presentavano una variazione rispetto al basale pari o inferiore al valore soglia. I soggetti che interrompevano anticipatamente il trattamento, a prescindere dal motivo, o per i quali non erano disponibili tutti i dati della Settimana 66, sono stati considerati non-responder. A tutte le soglie superiori a una variazione di 0 punti è emersa una significatività statistica a favore di inotersen.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tegsedi in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'amiloidosi da transtiretina (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito di somministrazione sottocutanea, inotersen viene assorbito rapidamente nella circolazione sistemica con modalità dose-dipendente, e il tempo mediano alla massima concentrazione plasmatica (C_{max}) di inotersen viene generalmente raggiunto entro 2-4 ore.

Distribuzione

Inotersen presenta un forte legame (>94 %) con le proteine plasmatiche umane e la frazione legata è indipendente dalla concentrazione. In pazienti con hATTR, il volume di distribuzione apparente di inotersen allo stato stazionario è di 293 L. L'alto volume di distribuzione suggerisce un'ampia distribuzione di inotersen nei tessuti a seguito di somministrazione sottocutanea.

Biotrasformazione

Inotersen non è un substrato per il metabolismo del CYP450 e viene metabolizzato nei tessuti dalle endonucleasi per formare oligonucleotidi inattivi più corti che sono i substrati per il metabolismo aggiuntivo a opera delle esonucleasi. Inotersen immutato è il principale componente circolante.

Eliminazione

L'eliminazione di inotersen avviene sia tramite il metabolismo nei tessuti sia attraverso l'escrezione urinaria. Inotersen e i suoi metaboliti oligonucleotidi più corti sono escreti attraverso le urine nell'uomo. Il recupero urinario del principio attivo originario è limitato a meno dell'1 % entro le 24 ore post-dose. A seguito di somministrazione sottocutanea, l'emivita di eliminazione di inotersen è di circa 1 mese.

Popolazioni speciali

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, fattori quali età, peso corporeo, sesso o razza non hanno alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione di inotersen. In alcuni casi, le valutazioni definitive sono state limitate poiché le covariate erano limitate da una numerosità complessiva bassa.

Popolazione anziana

Non sono emerse differenze generali in termini di farmacocinetica tra pazienti adulti e pazienti anziani.

Insufficienza renale

Un'analisi farmacocinetica di popolazione suggerisce che l'insufficienza renale lieve e moderata non ha effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione sistemica di inotersen. Non sono disponibili dati su pazienti con insufficienza renale severa.

Insufficienza epatica

La farmacocinetica di inotersen in pazienti con insufficienza epatica non è stata studiata. Inotersen non è eliminato principalmente dal metabolismo epatico, non è un substrato per l'ossidazione del CYP450 ed è ampiamente metabolizzato da nucleasi in tutti i tessuti di distribuzione. Pertanto, la sua farmacocinetica non dovrebbe risultare alterata nell'insufficienza epatica da lieve a moderata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia

In studi di tossicità cronica su topi, ratti e scimmie, alla dose terapeutica raccomandata di inotersen sono emerse riduzioni delle conte piastriniche nell'ordine di 1,4 -2 volte la AUC nell'uomo. In singoli esemplari di scimmia sono state osservate gravi riduzioni dei livelli di piastrine in associazione a un aumento di sanguinamento o ecchimosi. Le conte piastriniche si sono normalizzate con l'interruzione del trattamento, ma alla ripresa della somministrazione di inotersen sono diminuite a livelli ancora inferiori. Ciò suggerisce un meccanismo di correlazione immunologica.

In diversi organi di tutte le specie prese in esame è stato riscontrato un uptake ampio e persistente di inotersen da parte di vari tipi di cellule inclusi monociti/macrofagi, cellule dell'epitelio tubulare prossimale renale, cellule epatiche di Kupffer e infiltrati di cellule istiocitarie nei linfonodi e nelle sedi

di iniezione. Nei ratti, alla dose terapeutica raccomandata, l'accumulo renale di inotersen è risultato associato a proteinuria in misura pari a 13,4 volte l'AUC nell'uomo. Inoltre, nei topi e nei ratti è stata osservata una riduzione del peso del timo dovuta alla deplezione linfocitaria. Nelle scimmie, è stata osservata infiltrazione cellulare perivascolare da parte di cellule linfocitarie in molteplici organi. In tutte le specie animali prese in esame, alla dose terapeutica raccomandata queste alterazioni pro-infiammatorie a livello degli organi sono state osservate nell'ordine di 1,4-6,6 volte l'AUC nell'uomo e sono state accompagnate da aumenti di varie citochine/chemochine plasmatiche.

Genotossicità/cancerogenicità

Inotersen non ha evidenziato potenziale genotossico né *in vitro* né *in vivo* e non è risultato cancerogeno in topi rasH2 transgenici.

La somministrazione sottocutanea di inotersen a ratti Sprague-Dawley per un periodo fino a 94 settimane a dosi di 0,5, 2 e 6 mg/kg/settimana ha evidenziato un'incidenza dose-correlata di fibrosarcoma pleomorfo sottocutaneo e di fibrosarcoma (tipo monomorfo) sottocutaneo nella sede di iniezione o nella regione della sede di iniezione alle dosi di 2 e 6 mg/kg/settimana. La rilevanza di questi rilievi per l'uomo è considerata bassa.

Tossicologia della riproduzione

Nei topi e nei conigli, a circa 3 volte la dose equivalente alla dose massima raccomandata nell'uomo, inotersen non ha mostrato effetti sulla fertilità, sullo sviluppo embrio-fetale o sullo sviluppo postnatale. Nei topi, il passaggio nel latte è risultato basso. Tuttavia, inotersen non è farmacologicamente attivo nei topi e nei conigli. Pertanto, in questi studi è stato possibile rilevare solo gli effetti correlati alla chimica di inotersen. Ciò nonostante, non sono emersi effetti sullo sviluppo embrio-fetale nel topo quando è stato usato un analogo murino di inotersen, associato a un'inibizione del ~60 % (range individuale fino a una riduzione del 90 %) dell'espressione del mRNA di TTR.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

Tegsedi può essere conservato fuori dal frigorifero per un massimo di 6 settimane a temperatura inferiore a 30°C. Se non viene utilizzato entro 6 settimane, deve essere eliminato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2° C – 8° C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1,5 mL di soluzione in siringa preriempita in vetro trasparente di tipo 1.

Vassoio con coperchio rimovibile.

Confezioni da 1 o 4 siringhe preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Tegsedi deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione. La soluzione deve essere limpida e da incolore a giallo pallido. Se la soluzione appare torbida o contiene particelle visibili, il contenuto non deve essere iniettato.

Ogni siringa preriempita deve essere utilizzata una sola volta e quindi riposta in un contenitore per oggetti appuntiti per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06 luglio 2018
Data del rinnovo più recente: 24 marzo 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Tegsedi in ciascuno Stato-membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità Nazionale competente il contenuto e il formato del materiale educativo, inclusi i media usati per la comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si assicurerà che, in ciascun Stato-membro in cui è prevista l'immissione in commercio di Tegsedi, tutti i pazienti che saranno trattati con il prodotto ricevano una scheda di allerta per il paziente (formato portafoglio), per prevenire e/o minimizzare gli importanti rischi identificati di trombocitopenia, glomerulonefrite ed epatotossicità, l'importante rischio

potenziale di tossicità oculare dovuto alla carenza di vitamina A e di rigetto di trapianto di fegato, e ricorderà ai pazienti:

- di portare sempre con sé la scheda di allerta per l'intero periodo di trattamento e fino a 8 settimane dopo l'interruzione del trattamento;
- l'elenco dei segni e dei sintomi di trombocitopenia, glomerulonefrite, epatotossicità, tossicità oculare a causa della carenza di vitamina A e di rigetto di trapianto di fegato, sottolineando che potrebbero essere gravi o potenzialmente fatali, e consigliando ai pazienti di contattare immediatamente il medico o recarsi in Pronto soccorso qualora manifestino tali segni e sintomi;
- di sottoporsi a tutti gli esami del sangue e delle urine indicati dal medico;
- di portare con sé un elenco di tutti gli altri medicinali che usano quando si recano da un operatore sanitario.

Oltre ai dati di contatto del medico del paziente e a un promemoria sulla necessità di effettuare la segnalazione, la scheda di allerta per il paziente deve anche:

- informare gli operatori sanitari che il paziente sta assumendo Tegsedi, specificandone l'indicazione e le principali problematiche di sicurezza;
- avvisare gli operatori sanitari che, per via del rischio di trombocitopenia e di glomerulonefrite, occorre monitorare la conta piastrinica dei pazienti almeno ogni 2 settimane durante l'intero ciclo di trattamento con inotersen, nonché il rapporto proteine-creatinina nelle urine e la velocità di filtrazione glomerulare stimata ogni 3 mesi o con maggiore frequenza, secondo quanto clinicamente indicato, in base alla storia di insufficienza renale cronica e/o amiloidosi renale;
- avvisare gli operatori sanitari che, se la conta piastrinica scende al di sotto di $25 \times 10^9/L$, il trattamento con Tegsedi deve essere interrotto in via permanente ed è raccomandata una terapia con corticosteroidi;
- avvisare gli operatori sanitari che occorre monitorare la conta piastrinica, UPCR ed eGFR per 8 settimane in seguito all'interruzione del trattamento;
- avvisare gli operatori sanitari che, se la glomerulonefrite viene confermata, il trattamento con Tegsedi deve essere interrotto in via permanente e deve essere considerato l'inizio precoce della terapia immunosoppressiva;
- avvisare gli operatori sanitari che Tegsedi è controindicato in pazienti con compromissione epatica severa. La funzionalità epatica deve essere valutata prima di iniziare Tegsedi. Una valutazione clinica e la misurazione delle prove di funzionalità epatica devono essere eseguite tempestivamente, preferibilmente entro 72 ore, nei pazienti che segnalano sintomi che possono essere indicativi di danno epatico. Una sospensione della dose deve essere considerata fino a quando non sia stata eseguita la valutazione clinica e della funzionalità epatica;
- avvisare gli operatori sanitari che il trattamento con Tegsedi deve essere interrotto in via permanente in caso di danno epatico da farmaci;
- avvisare gli operatori sanitari che occorre misurare i valori degli enzimi epatici 4 mesi dopo l'inizio del trattamento con Tegsedi e successivamente ogni anno o più di frequente, secondo quanto clinicamente indicato, al fine di rilevare eventuali casi di insufficienza epatica. Durante il trattamento con Tegsedi, i pazienti sottoposti a precedente trapianto di fegato devono essere monitorati per l'insorgenza di segni e sintomi di rigetto di trapianto. In questi pazienti devono essere effettuati mensilmente test di funzionalità epatica;
- avvisare gli operatori sanitari che si raccomanda l'invio dei pazienti a un oftalmologo per una valutazione in caso di sviluppo di sintomi oculari riconducibili a carenza di vitamina A;
- avvisare gli operatori sanitari che si deve considerare l'interruzione di Tegsedi nei pazienti che sviluppano rigetto di trapianto di fegato durante il trattamento.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tegsedi 284 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
inotersen

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL contiene 189 mg di inotersen (come inotersen sodico).
Ogni siringa preriempita contiene 284 mg di inotersen (come inotersen sodico) in 1,5 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: acido cloridrico, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 siringa preriempita
4 siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Solo monouso
Sollevare qui e tirare per aprire

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

Una volta consegnato al paziente, può essere conservato per 6 settimane a temperatura inferiore a 30°C. Se non utilizzato, deve essere eliminato.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Tegsedi

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

COPERCHIO RIMUOVIBILE DEL VASSOIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tegsedi 284 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
inotersen

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Akcea Therapeutics

3. DATA DI SCADENZA

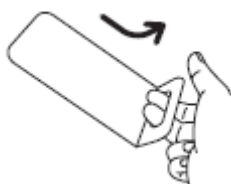
Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Uso sottocutaneo



1. Piegare e rompere



2. Tirare per aprire

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Tegsedi 284 mg iniezione
inotersen
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1,5 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Tegsedi 284 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita inotersen

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Tegsedi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Tegsedi
3. Come usare Tegsedi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tegsedi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Tegsedi e a cosa serve

Tegsedi contiene il principio attivo inotersen. Si usa nel trattamento di adulti con amiloidosi ereditaria da accumulo di transtiretina. L'amiloidosi ereditaria da accumulo di transtiretina è una malattia genetica che provoca un accumulo di piccole fibre della proteina transtiretina negli organi del corpo, impedendo loro di funzionare in maniera corretta. Tegsedi si usa quando la malattia causa sintomi di polineuropatia (danno nervoso).

Inotersen è un tipo di medicinale detto inibitore oligonucleotide antisense. Agisce riducendo la produzione di transtiretina nel fegato diminuendo così il rischio che fibre di transtiretina si depositino negli organi del corpo e provochino sintomi.

2. Cosa deve sapere prima di usare Tegsedi

Non usi Tegsedi se:

- è allergico a inotersen o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- gli esami indicano un numero eccessivamente basso di piastrine, le cellule del sangue che si aggregano per favorirne la coagulazione
- dagli esami della funzionalità renale o delle proteine nelle urine emergono segni di gravi problemi renali
- presenta una grave riduzione della funzionalità del fegato (insufficienza epatica).

Avvertenze e precauzioni

Prima di iniziare il trattamento con Tegsedi, il medico valuterà i livelli delle cellule del sangue, la funzionalità del fegato e dei reni e i livelli di vitamina A e proteine nelle urine. Potrebbe anche essere sottoposta a un test di gravidanza per garantire che l'esito sia negativo. Salvo esplicita indicazione del medico, sarà trattato con Tegsedi solo se questi risultati sono tutti a livelli accettabili e l'esito del test di gravidanza è negativo. Il medico ripeterà questi controlli regolarmente nel corso del trattamento. È

importante che si sottoponga regolarmente a questi esami del sangue e delle urine fino a quando sarà in trattamento con Tegsedi.

Trombocitopenia

Tegsedi può ridurre le cellule ematiche responsabili della coagulazione del sangue (piastrine), il che può causare una condizione chiamata trombocitopenia in qualsiasi momento durante il trattamento con Tegsedi (vedere paragrafo 4). Se, come nella trombocitopenia, il numero di piastrine è insufficiente, il sangue potrebbe non coagulare abbastanza rapidamente per arrestare un sanguinamento. Ciò può determinare la formazione di lividi e altri problemi più seri come sanguinamento eccessivo e sanguinamento interno. Il medico controllerà i livelli delle piastrine nel sangue prima del trattamento con Tegsedi e regolarmente nel corso dell'intero ciclo di trattamento. È importante che lei venga sottoposto a questi esami del sangue regolarmente finché sarà trattato con Tegsedi a causa del rischio di grave sanguinamento dovuto a basse conte piastriniche. Se interrompe il trattamento con Tegsedi, i livelli ematici dovranno essere controllati dopo 8 settimane dalla fine del trattamento.

Consulti immediatamente il medico se nota la comparsa di lividi inspiegati o di un'eruzione cutanea con piccole macchie rosse (dette petecchie), un sanguinamento da tagli cutanei che non si ferma o trasuda, sanguinamento gengivale o nasale, sangue nelle urine o nelle feci, sanguinamento nel bianco degli occhi. Chieda assistenza immediata se avverte rigidità al collo o ha un mal di testa insolito e grave, poiché questi sintomi possono essere causati da un sanguinamento cerebrale.

Glomerulonefrite/problemi ai reni

La glomerulonefrite è una malattia dei reni che smettono di funzionare correttamente a causa di infiammazione e danno renale. Alcuni pazienti trattati con inotersen hanno sviluppato questa malattia. I sintomi della glomerulonefrite includono urine schiumose, urine di colore rosa o marrone, sangue nelle urine e quantità di urina ridotta rispetto al solito.

Alcuni pazienti trattati con inotersen hanno inoltre mostrato un deterioramento della funzionalità renale in assenza di glomerulonefrite.

Il medico controllerà la funzionalità renale prima dell'inizio e regolarmente nel corso del trattamento con Tegsedi. È importante che lei venga sottoposto a questi esami del sangue regolarmente finché sarà trattato con Tegsedi a causa del rischio di problemi renali. Se interrompe il trattamento con Tegsedi, la funzionalità renale dovrà essere controllata dopo 8 settimane dalla fine del trattamento. Se svilupperà glomerulonefrite, il medico le prescriverà un trattamento.

Carenza di vitamina A

Tegsedi può ridurre i livelli di vitamina A (anche nota come retinolo) nell'organismo. Il medico effettuerà una misurazione e, se i livelli di vitamina A sono già bassi, prima di poter iniziare il trattamento con Tegsedi dovranno essere corretti e dovranno essere risolti eventuali sintomi. I sintomi indicativi di bassi livelli di vitamina A comprendono:

- secchezza oculare, vista scarsa, riduzione della visione notturna, offuscamento o annebbiamento della vista.

Si rivolga al medico se manifesta problemi alla vista o qualsiasi altro tipo di problema agli occhi durante l'uso di Tegsedi. Il medico potrà indirizzarla a uno specialista per un controllo della vista, se necessario.

Durante il trattamento con Tegsedi, il medico le chiederà di assumere una supplementazione giornaliera di vitamina A.

Sia livelli eccessivi sia carenti di vitamina A possono danneggiare lo sviluppo fetale. Pertanto, le donne in età fertile devono escludere una possibile gravidanza prima di iniziare il trattamento con Tegsedi, e devono usare misure contraccettive efficaci (vedere paragrafo "Gravidanza e allattamento" sotto).

Se sta pianificando una gravidanza, deve interrompere l'assunzione di inotersen, inclusa la supplementazione con vitamina A, e assicurarsi che i livelli di vitamina A si normalizzino prima di tentare il concepimento.

In caso di gravidanza inattesa, deve interrompere il trattamento con inotersen. Tuttavia, a causa dell'attività prolungata di Tegsedi, potrebbe continuare ad avere livelli ridotti di vitamina A. Non è noto se proseguire la supplementazione con vitamina A alla dose di 3 000 UI al giorno possa essere dannoso per il feto nel primo trimestre di gravidanza, ma questa dose non deve essere superata. Lei dovrà riprendere la supplementazione con vitamina A durante il secondo e il terzo trimestre se i suoi livelli di vitamina A non si saranno ancora normalizzati, a causa dell'aumentato rischio di carenza di vitamina A nel terzo trimestre.

Danno al fegato e monitoraggio

Tegsedi può causare gravi problemi al fegato. Prima di iniziare il trattamento con inotersen, sarà necessario eseguire un esame del sangue per controllare se il fegato funziona correttamente. Inoltre, dovrà sottoporsi a questi esami del sangue periodicamente durante il trattamento con questo medicinale. È importante eseguire questi esami del sangue periodici per tutta la durata del trattamento con Tegsedi.

Rigetto di trapianto di fegato

Parli con il medico prima di usare Tegsedi se in precedenza ha ricevuto un trapianto di fegato. Casi di rigetto di trapianto di fegato sono stati segnalati in pazienti trattati con Tegsedi. Il medico la monitorerà regolarmente a riguardo nel corso del trattamento con Tegsedi.

Bambini e adolescenti

Tegsedi non deve essere usato nei bambini o negli adolescenti al di sotto di 18 anni.

Altri medicinali e Tegsedi

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale. È importante informare il medico se è già stato trattato con uno dei seguenti medicinali:

- medicinali che impediscono la formazione di coaguli di sangue o che abbassano il numero delle piastrine nel sangue, per es. acido acetilsalicilico, eparina, warfarin, clopidogrel, rivoraxaban e dabigatran.
- medicinali che possono alterare la funzionalità renale o danneggiare i reni, per es. sulfonamidi (usati come antibatterici), anilidi (usate per trattare febbre e dolori), antagonisti dell'aldosterone (usati come diuretici) e alcaloidi naturali dell'oppio e altri oppioidi (usati come antidolorifici).

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

Donne in età fertile

Tegsedi riduce il livello di vitamina A presente nell'organismo, che è importante per il normale sviluppo fetale durante una gravidanza. Non è noto se la supplementazione con vitamina A possa compensare il rischio di carenza di vitamina A che potrebbe interessare il feto (vedere "*Avvertenze e precauzioni*" sopra). Se lei è una donna in età fertile, deve usare misure contraccettive efficaci ed escludere una possibile gravidanza prima di iniziare il trattamento con Tegsedi.

Gravidanza

Non deve usare Tegsedi durante la gravidanza, salvo su esplicita indicazione del medico.

Allattamento

Inotersen può essere escreto nel latte materno. Non è possibile escludere un rischio per il neonato allattato al seno. Consulti il medico circa la necessità di interrompere l'allattamento o il trattamento con Tegsedi.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

L'uso di Tegsedi non ha mostrato effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Tegsedi contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 1,5 mL, cioè è essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare Tegsedi

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata di Tegsedi è una dose da 284 mg di inotersen.

Le dosi devono essere somministrate una volta alla settimana. Tutte le dosi successive devono essere iniettate una volta alla settimana, sempre nello stesso giorno.

Via e modo di somministrazione

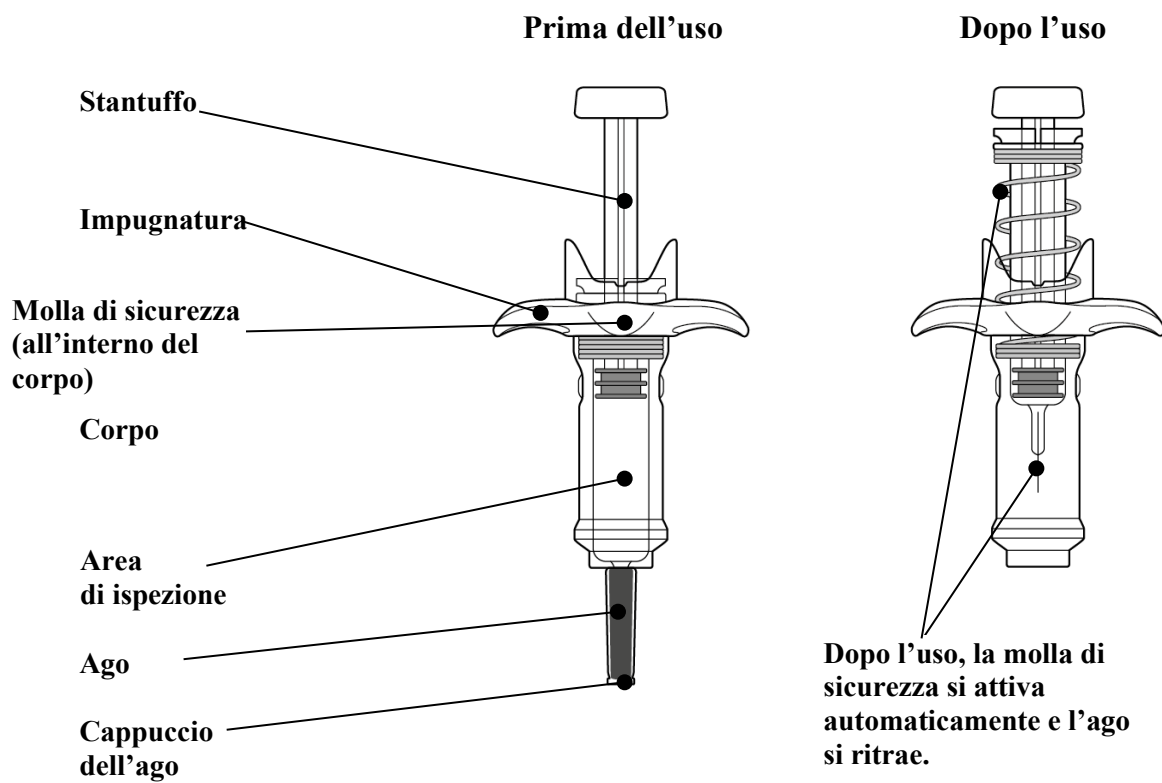
Tegsedi si somministra solo mediante iniezione sotto pelle (uso sottocutaneo).

Istruzioni per l'uso

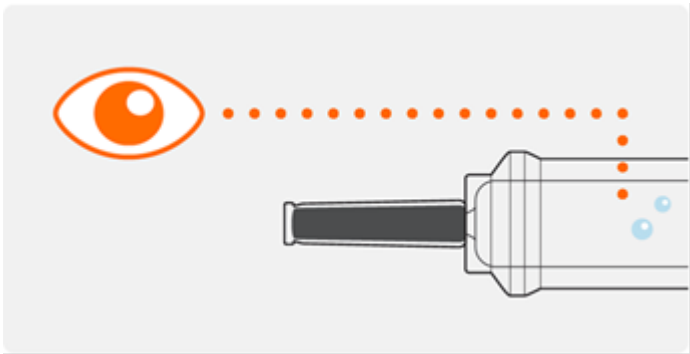
Prima di usare la siringa preriempita, il medico deve mostrare a lei o alla persona che la aiuterà con la somministrazione la corretta modalità di utilizzo. Rivolga al medico eventuali domande che lei o la persona che la aiuterà potreste avere.

Legga le istruzioni per l'uso prima di usare la siringa preriempita per la prima volta e ogni volta che le viene data una nuova prescrizione. Potrebbero contenere nuove informazioni.

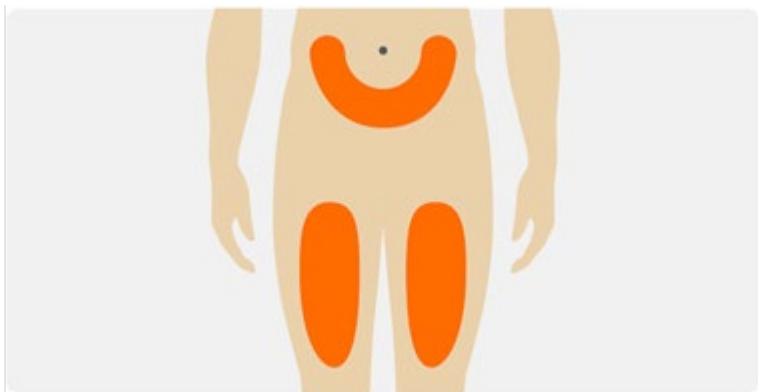
Guida alle parti



Ogni siringa preriempita contiene una dose ed è esclusivamente monouso.

AVVERTENZE	
Non rimuovere il cappuccio dell'ago fino a quando non si giunge al passo 6 di queste istruzioni e si è pronti per iniettare Tegsedi. Non condividere la siringa con altre persone né riutilizzare la siringa. Non usare se la siringa preriempita è caduta su una superficie dura o è danneggiata. Non congelare la siringa preriempita. Se una delle suddette condizioni si verifica, gettare la siringa preriempita in un contenitore (per rifiuti taglienti) resistente alla perforazione e usare una nuova siringa.	
PREPARAZIONE	
1. Raccogliere l'occorrente	
- 1 siringa preriempita dal frigorifero - 1 salviettina imbevuta di alcool (non fornita) - 1 tampone di garza o batuffolo di cotone (non fornito) - 1 contenitore (per oggetti appuntiti) resistente alla perforazione (non fornito) Non iniettare il medicinale fino a quando non è stato raccolto tutto l'occorrente qui elencato.	
2. Prepararsi a usare la siringa preriempita	
• Estrarre il vassoio di plastica dalla confezione e controllare la data di scadenza. Non usare se la data di scadenza è stata superata. • Attendere 30 minuti affinché la siringa raggiunga la temperatura ambiente (20-25 °C) prima di procedere con l'iniezione. Non riscaldare la siringa preriempita in qualsiasi altro modo. Per esempio, non riscaldare nel forno a microonde o in acqua calda, né porre nelle vicinanze di altre fonti di calore. • Prelevare la siringa preriempita dal vassoio tenendola per il corpo. Non spostare lo stantuffo.	
3. Controllare il medicinale contenuto nella siringa preriempita	
	Guardare nell'area di ispezione per controllare che la soluzione sia limpida e incolore o di colore giallo pallido. È normale che nella soluzione siano presenti bolle d'aria. Non occorre fare nulla. Non usare se la soluzione appare torbida, presenta alterazioni della colorazione o contiene particelle. Se una di queste condizioni si verifica, gettare la siringa preriempita in un contenitore (per oggetti appuntiti) resistente alla perforazione e usare una nuova siringa.

4. Scegliere la sede di iniezione



Scegliere una sede di iniezione sull'addome (pancia) o sulla parte anteriore della coscia. L'iniezione può essere effettuata anche sulla parte superiore esterna del braccio se Tegsedi viene somministrato da un'altra persona.

Non praticare l'iniezione nell'area di 3 cm attorno all'ombelico.

Non praticare l'iniezione sempre nella stessa sede.

Non praticare l'iniezione in aree dove la pelle è livida, sensibile, arrossata o indurita.

Non praticare l'iniezione in tatuaggi, cicatrici o pelle lesa.

Non praticare l'iniezione attraverso gli indumenti.

5. Pulire la sede di iniezione



Lavarsi le mani con acqua e sapone.

Con movimenti circolari, pulire la sede di iniezione con una salviettina imbevuta di alcool.

Lasciare asciugare la pelle all'aria.

Non toccare nuovamente l'area prima dell'iniezione.

INIEZIONE

6. Rimuovere il cappuccio dell'ago



Tenere la siringa preriempita per il corpo, direzionando l'ago lontano da sé.

Rimuovere il cappuccio dell'ago sfilandolo verticalmente con un movimento deciso. Non svitarlo. Sulla punta dell'ago potrebbe comparire una goccia di liquido. È normale.

Tenere le mani lontano dallo stantuffo per evitare di spingerlo prima di essere pronti per l'iniezione.

Non rimuovere il cappuccio dell'ago fino a poco prima dell'iniezione.

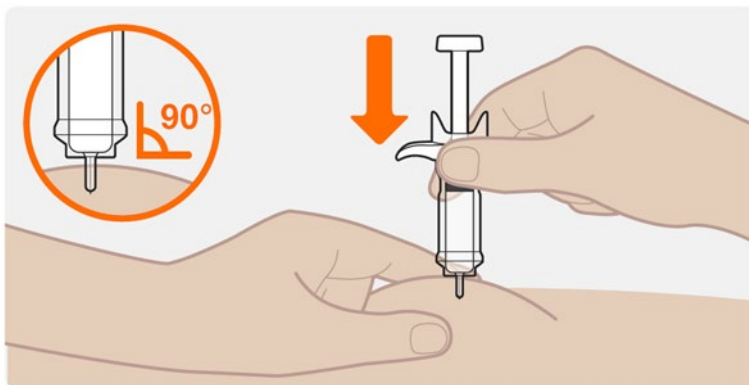
Non sfilare il cappuccio tenendo la siringa preriempita per lo stantuffo. Tenere sempre la siringa per il corpo.

Non lasciare che l'ago tocchi nessuna superficie.

Non rimuovere eventuali bolle d'aria dalla siringa preriempita.

Non riapplicare il cappuccio dell'ago sulla siringa preriempita.

7. Inserire l'ago



Tenere la siringa preriempita in una mano.

Tenere la pelle attorno alla sede di iniezione come spiegato dall'operatore sanitario, pizzicando delicatamente la pelle nella sede di iniezione o somministrando l'iniezione senza pizzicare la pelle.

Introdurre lentamente l'ago nella sede di iniezione scelta con un angolo di 90° fino a inserirlo completamente.

Non tenere la siringa preriempita per lo stantuffo né premere sullo stantuffo per inserire l'ago.

8. Iniziare l'iniezione



Con un movimento lento e costante, abbassare completamente lo stantuffo fino a iniettare il medicinale. Assicurarsi che l'ago sia interamente inserito nella sede di iniezione mentre si inietta il medicinale.

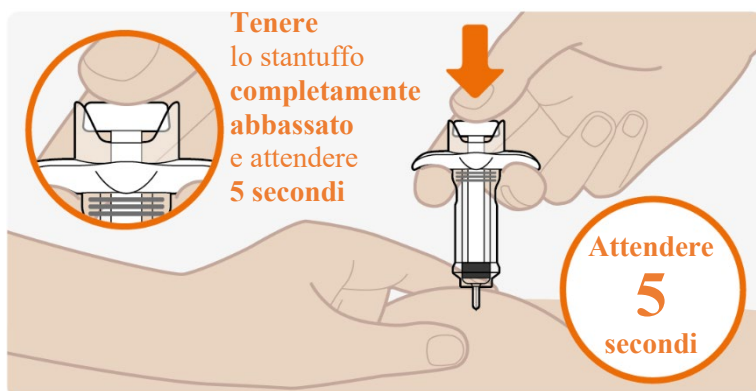
È importante abbassare lo stantuffo fino in fondo.

Mentre si abbassa lo stantuffo, si potrebbe avvertire un “clic”. È normale. Questo suono **non** segnala la fine dell'iniezione.

È possibile avvertire una certa rigidità dello stantuffo verso la fine dell'iniezione. Potrebbe essere necessario premere con un po' più di forza sullo stantuffo per assicurarsi di averlo spinto fino in fondo.

Non lasciare andare lo stantuffo.

9. Abbassare lo stantuffo

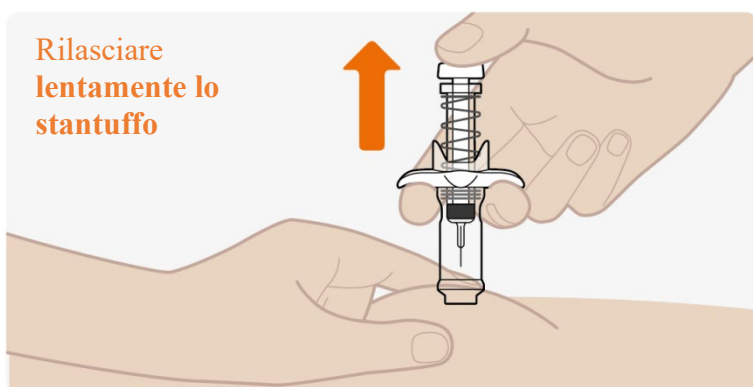


A fine iniezione, spingere con decisione lo stantuffo. Tenere lo stantuffo completamente abbassato e attendere **5 secondi**. Se lascia lo stantuffo troppo rapidamente, un po' di medicinale potrebbe andar perso.

Quando lo stantuffo inizia a sollevarsi automaticamente, significa che è stato spinto fino in fondo.

Se lo stantuffo non inizia a sollevarsi automaticamente, premerlo nuovamente.

10. Completare l'iniezione



Sollevare lentamente il pollice dallo stantuffo e lasciare che la molla di sicurezza spinga lo stantuffo automaticamente verso l'alto.

L'ago dovrebbe ora essere rientrato in modo sicuro all'interno della siringa preriempita e la molla di sicurezza dovrebbe essere visibile all'esterno dello stantuffo.

Quando lo stantuffo arriva fino in fondo, l'iniezione è conclusa.

Se lo stantuffo non si solleva automaticamente quando solleva lentamente il pollice, significa che la molla di sicurezza non si è attivata. In tal caso occorre premere nuovamente lo stantuffo, ma con maggiore forza.

Non tirare su lo stantuffo manualmente. Estrarre l'intera siringa preriempita sollevandola verso l'alto.

Non tentare di riapplicare il cappuccio sull'ago rientrato.

Non strofinare la sede di iniezione.

SMALTIMENTO E CURA

Smaltire la siringa preriempita utilizzata



Riporre la siringa preriempita usata in un apposito contenitore per rifiuti taglienti immediatamente dopo l'uso. Non gettare via la siringa preriempita nei rifiuti domestici.

Se usa più Tegsedi di quanto deve

Contatti il medico o il farmacista o si rechi immediatamente al Pronto soccorso, anche se non presenta sintomi.

Se dimentica di usare Tegsedi

Se salta una dose di Tegsedi, la dose successiva deve essere somministrata quanto prima, a meno che la dose successiva non sia prevista entro due giorni, nel qual caso la dose dimenticata deve essere tralasciata somministrando la dose successiva come programmato.

Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

Se interrompe il trattamento con Tegsedi

Non interrompa l'uso di Tegsedi a meno che non sia il medico a dirglielo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati seri

Se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, interrompa l'uso di Tegsedi e contatti immediatamente il medico:

- sintomi che potrebbero essere indicativi di glomerulonefrite (una malattia che impedisce ai reni di funzionare correttamente), quali urine schiumose, urine di colore rosa o marrone, sangue nelle urine o quantità di urine ridotta rispetto al solito. La glomerulonefrite è un effetto indesiderato comune di inotersen (può interessare fino a 1 persona su 10).
- sintomi che potrebbero essere indicativi di trombocitopenia (un disturbo che impedisce al sangue di coagulare a causa di bassi livelli di piastrine), quali lividi inspiegati o un'eruzione cutanea con piccole macchie rosse (dette petecchie), un sanguinamento da tagli cutanei che non si ferma o trasuda, sanguinamento gengivale o nasale, sangue nelle urine o nelle feci o sanguinamento nel bianco degli occhi. Un basso livello di piastrine è un effetto indesiderato molto comune di inotersen (può interessare più di 1 persona su 10).
- sintomi che potrebbero essere indicativi di danno al fegato, quali ingiallimento degli occhi o della pelle, oppure urine scure, accompagnati potenzialmente da sensazione di prurito sulla pelle, dolore nella parte superiore destra dello stomaco (addome), perdita dell'appetito, sanguinamento o comparsa di lividi con più facilità del solito, o sensazione di stanchezza.

Chieda assistenza immediata se avverte rigidità al collo o ha un mal di testa insolito e grave, poiché questi sintomi possono essere causati da un sanguinamento cerebrale.

Altri effetti indesiderati

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Riduzione dei globuli rossi che può provocare pallore cutaneo, debolezza o respiro corto (anemia)
- Mal di testa
- Vomito o nausea
- Aumento della temperatura corporea
- Sensazione di freddo (brividi) o tremori
- Dolore, rossore, prurito o lividi nella sede di iniezione
- Gonfiore di caviglie, piedi o dita delle mani (edema periferico)

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Aumento del numero dei globuli bianchi detti eosinofili nel sangue (eosinofilia)
- Diminuzione dell'appetito
- Sensazione di svenimento o capogiri, soprattutto nel passaggio alla posizione in piedi (bassa pressione sanguigna, ipotensione)
- Lividi
- Raccolta di sangue all'interno tessuti, di aspetto potenzialmente simile a un'ecchimosi grave

- (ematoma)
- Prurito
- Eruzione cutanea
- Danno renale con conseguente riduzione della funzionalità renale o insufficienza renale
- Risultati alterati degli esami del sangue e delle urine (possono essere indicativi di danno al fegato o ai reni)
- Sintomi simil-influenzali, come temperatura alta, dolori e brividi (malattia simil-influenzale)
- Gonfiore in sede di iniezione o cambiamento di colore della pelle

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Reazione allergica

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tegsedi

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola, sul vassoio e sulla siringa preriempita dopo “Scad” o “EXP”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Tegsedi può essere conservato fuori dal frigorifero per un massimo di 6 settimane a temperatura inferiore a 30°C. Se conservato fuori dal frigorifero e non utilizzato entro 6 settimane, deve essere eliminato.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale se nota che il contenuto è torbido o contiene particelle.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tegsedi

- Il principio attivo è inotersen.
- Ogni mL contiene 189 mg di inotersen (come inotersen sodico). Ogni siringa preriempita contiene 284 mg di inotersen (come inotersen sodico) in 1,5 mL di soluzione.
- Gli altri componenti sono acqua per preparazioni iniettabili, sodio idrossido e acido cloridrico (vedere “Tegsedi contiene sodio” nel paragrafo 2).

Descrizione dell’aspetto di Tegsedi e contenuto della confezione

Tegsedi è una soluzione iniettabile limpida, da incolore a giallo pallido, in siringa preriempita (iniezione).

Tegsedi è disponibile in confezioni da 1 o 4 siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.