

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tegsedí 284 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 284 mg de inotersén (como sodio).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección)

Solución transparente, de incolora a amarillo pálido (pH 7,5 – 8,8)

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tegsedí está indicado para el tratamiento de polineuropatía en estadio 1 o estadio 2 en pacientes adultos con amiloidosis familiar por transtiretina (ATTR).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse y permanecer bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con amiloidosis familiar por transtiretina (ATTR).

Posología

La dosis recomendada es 284 mg de inotersén en inyección por vía subcutánea. Las dosis se deben administrar una vez por semana. Para una administración regular, se debe indicar a los pacientes que recibirán la inyección el mismo día de cada semana.

Ajuste de dosis en caso de reducción en el recuento de plaquetas

Inotersén se asocia a reducciones en el recuento de plaquetas, lo que puede dar lugar a trombocitopenia. El intervalo de administración se debe ajustar en función de los valores de laboratorio de la siguiente manera:

Tabla 1. Control del recuento de plaquetas y recomendaciones de tratamiento con inotersén

Recuento de plaquetas ($\times 10^9/l$)	Frecuencia del control	Posología
> 100	Cada 2 semanas	Se debe continuar la administración semanal
≥ 75 a < 100*	Cada semana	Se debe reducir la frecuencia de administración a 284 mg cada 2 semanas
< 75*	Dos veces por semana hasta obtener 3 valores sucesivos	Se debe interrumpir la administración hasta alcanzar 3

	superiores a 75, luego control semanal.	valores sucesivos > 100. Al reiniciar el tratamiento se debe reducir la frecuencia de administración a 284 mg cada 2 semanas.
< 50‡†	Dos veces por semana hasta obtener 3 valores sucesivos superiores a 75, luego control semanal. Contemplar un control más frecuente si hay otros factores de riesgo para hemorragia.	Se debe interrumpir la administración hasta obtener 3 valores sucesivos > 100. Al reiniciar el tratamiento se debe reducir la frecuencia de administración a 284 mg cada 2 semanas. Contemplar la administración de corticoides si hay otros factores de riesgo para hemorragia.
< 25†	A diario hasta obtener 2 valores sucesivos superiores a 25. Luego controlar dos veces por semana hasta obtener 3 valores sucesivos superiores a 75. Después, control semanal hasta que los valores sean estables.	Se debe suspender el tratamiento. Se recomiendan corticosteroides.

* Si el análisis posterior confirma el resultado del análisis inicial, entonces se debe ajustar la frecuencia del control y la administración según lo recomendado en la tabla.

‡ Otros factores de riesgo para hemorragias incluyen edad >60 años, recibir medicamentos anticoagulantes o antiplaquetarios, y/o antecedentes de hemorragias importante.

† Se recomienda insistentemente que, salvo que los corticosteroides estén contraindicados, el paciente reciba tratamiento con glucocorticoides para revertir la disminución de plaquetas. Los pacientes que suspendan la administración de inotersén por recuentos de plaquetas inferiores a $25 \times 10^9/l$ no reiniciarán el tratamiento.

Omisión de dosis

Si se omite una dosis de inotersén, entonces se debe administrar la dosis siguiente lo más pronto posible, salvo que la próxima dosis programada sea en dos días, en cuyo caso se debe saltar la dosis omitida y se administrará la dosis siguiente conforme a lo programado.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes de 65 o más años de edad (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver sección 5.2). No se debe utilizar inotersén en pacientes con un cociente de proteína/creatinina en orina (CPCo) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) o una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) < 45 ml/min/1,73 m² (ver sección 4.3).

Dado el riesgo de glomerulonefritis y el posible deterioro de la función renal, se deber vigilar el CPCo y la TFGe durante el tratamiento con inotersén (ver sección 4.4). Si se confirma glomerulonefritis aguda, se debe contemplar la interrupción del tratamiento permanente.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (ver sección 5.2). No se debe utilizar inotersén en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Pacientes que se someten a trasplante hepático

El inotersén no ha sido evaluado en pacientes que se someten a trasplante hepático. En consecuencia, se recomienda interrumpir la administración de inotersén en los pacientes que se someten a trasplante hepático.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia del inotersén en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Solo para vía subcutánea.

La primera inyección administrada por el paciente o cuidador se debe realizar bajo la guía de un profesional sanitario debidamente cualificado. Se debe enseñar a los pacientes y/o cuidadores la administración por vía subcutánea de Tegsedí.

Las zonas para la inyección incluyen el abdomen, la parte superior del muslo o el área externa de la parte superior del brazo. Es importante rotar las zonas de inyección. Si se inyecta en la parte superior del brazo, la inyección se debe administrar por otra persona. Se debe evitar inyectar en la cintura u otras zonas donde se podría producir presión o roce de la ropa. Tegsedí no se debe inyectar en áreas con enfermedad o lesiones de la piel. También, se deben evitar los tatuajes y cicatrices.

Antes de la inyección se debe dejar que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente. Se debe retirar de la nevera como mínimo 30 minutos antes de usarla. No se debe utilizar ningún otro método para calentarla.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Recuento de plaquetas $< 100 \times 10^9/l$ antes del tratamiento.

Cociente proteína/creatinina en orina (CPCo) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) antes del tratamiento.

Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) < 45 ml/min/1,73 m².

Insuficiencia hepática grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trombocitopenia

Inotersén se asocia a reducciones en el recuento de plaquetas, lo que puede provocar trombocitopenia (ver sección 4.8). Se deben controlar los recuentos de plaquetas cada 2 semanas durante el tratamiento con inotersén, y durante 8 semanas tras la interrupción del tratamiento. Las recomendaciones para ajustar la frecuencia de los controles y la administración de inotersén se especifican en la Tabla 1 (ver sección 4.2).

Se debe indicar a los pacientes que informen a su médico de inmediato si presentan cualquier signo de hemorragia inusual o prolongada (por ejemplo, petequias, hematomas espontáneos, hemorragia subconjuntival, hemorragias nasales), rigidez en el cuello o cefalea atípica fuerte.

Se debe tener cuidado especial en los pacientes de edad avanzada, los pacientes que toman medicamentos antitrombóticos, antiplaquetarios o medicamentos que pueden reducir el recuento plaquetario (ver sección 4.5), y en los pacientes con antecedentes de hemorragias importantes.

Glomerulonefritis/deterioro de la función renal

Se ha producido glomerulonefritis en pacientes tratados con inotersén (ver sección 4.8). También, se ha observado deterioro de la función renal en algunos pacientes sin signos de glomerulonefritis (ver sección 4.8).

Se debe controlar el CPCo y la TFGe cada 3 meses o con más frecuencia, según lo indicado desde el punto de vista clínico, en función de los antecedentes de nefropatía crónica y/o amiloidosis renal. Se debe controlar el CPCo y la TFGe durante 8 semanas tras la interrupción del tratamiento. A los pacientes con CPCo mayor o igual a dos veces el límite superior normal, o TFGe < 60 ml/min, confirmada en análisis repetidos, y en ausencia de una explicación alternativa, se les debe controlar cada 4 semanas.

En caso de una disminución de la TFGe >30%, en ausencia de una explicación alternativa, se debe contemplar interrumpir la administración de inotersén pendiente de una evaluación más profunda de la causa.

En caso de CPCo ≥ 2 g/g (226 mg/mmol), confirmada en pruebas repetidas, se debe interrumpir la administración de inotersén mientras se hace una evaluación más extensa para detectar glomerulonefritis aguda. Si se confirma la glomerulonefritis aguda, se debe interrumpir la administración de inotersén de manera permanente. Si se descarta la glomerulonefritis, se puede retomar la administración si está clínicamente indicado, y después de la mejoría de la función renal (ver sección 4.3).

Si se confirma un diagnóstico de glomerulonefritis, se debe contemplar el inicio temprano de terapia inmunosupresora.

Se debe tener precaución con los medicamentos nefrotóxicos y otros medicamentos que pueden alterar la función renal (ver sección 4.5).

Deficiencia de vitamina A

En función del mecanismo de acción, se espera que el inotersén reduzca los niveles plasmáticos de vitamina A (retinol) por debajo de los niveles normales (ver sección 5.1).

Se deben corregir los niveles plasmáticos de vitamina A (retinol) por debajo del límite inferior normal, y cualquier síntoma ocular o signo de deficiencia de vitamina A se debe resolver antes de iniciar la administración de inotersén.

Los pacientes que reciben inotersén deben tomar suplementos orales de 3.000 UI de vitamina A por día, aproximadamente, a fin de reducir el riesgo potencial de toxicidad ocular por deficiencia de vitamina A. Se recomienda la derivación para evaluación oftalmológica si los pacientes presentan síntomas oculares coherentes con deficiencia de vitamina A, incluidos: reducción de la visión nocturna o ceguera nocturna, ojos secos persistentes, inflamación ocular, inflamación o ulceración de la córnea, engrosamiento de la córnea, perforación de la córnea.

Durante los primeros 60 días del embarazo, tanto los niveles demasiado elevados como demasiado bajos de vitamina A pueden estar asociados con un aumento del riesgo de malformación fetal. En consecuencia, se debe evitar un embarazo antes del inicio del tratamiento, y las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos (ver sección 4.6). Si una mujer tiene la intención de quedarse embarazada, se debe interrumpir la administración de inotersén y la suplementación de vitamina A, y se deben vigilar los niveles plasmáticos de vitamina A y constatar que estos hayan retornado a los valores normales antes de intentar la concepción.

En caso de un embarazo no planificado, se debe interrumpir la administración de inotersén. Debido a la semivida prolongada de inotersén (ver sección 5.2), se puede presentar un déficit de vitamina A incluso después del cese del tratamiento. No se puede hacer ninguna recomendación sobre la continuación o interrupción de la administración de suplementos de vitamina A durante el primer trimestre de un embarazo no planificado. Si se continúa la suplementación de vitamina A, la dosis

diaria no debe exceder las 3000 UI por día, dada la falta de datos que respalden dosis más elevadas. Posteriormente, se debe reanudar la suplementación de 3000 UI de vitamina A por día en el segundo y el tercer trimestre si los niveles plasmáticos de retinol todavía no han retornado a valores normales, debido al aumento del riesgo de deficiencia de vitamina A en el tercer trimestre.

Se desconoce si la suplementación de vitamina A en el embarazo será suficiente para prevenir la deficiencia de vitamina A si la mujer embarazada sigue recibiendo inotersén. Sin embargo, es improbable que aumentar la suplementación de vitamina A a más de 3000 UI por día durante el embarazo corrija los niveles plasmáticos de retinol dado el mecanismo de acción del inotersén, y puede resultar perjudicial para la madre y el feto.

Control del hígado

Se deben medir las enzimas hepáticas a los 4 meses del inicio del tratamiento con inotersén, y a posteriori, de manera anual o con mayor frecuencia según esté clínicamente indicado, a fin de detectar casos de insuficiencia hepática (ver sección 4.8).

Rechazo de trasplante hepático

Inotersén no ha sido evaluado en pacientes sometidos a trasplante hepático en estudios clínicos (sección 4.2). Se han notificado casos de rechazo del trasplante hepático en pacientes tratados con inotersén. Se deberá vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de rechazo del trasplante durante el tratamiento con inotersén. Se deberá considerar la suspensión de la administración de inotersén en los pacientes que presenten rechazo al trasplante hepático durante el tratamiento.

Precauciones previas al inicio de la administración de inotersén

Antes del tratamiento con Tegsedí se debe medir el recuento de plaquetas, la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), el cociente de proteína/creatinina en orina (CPCo) y las enzimas hepáticas.

En algunos pacientes se pueden producir incrementos transitorios en los niveles de CRP y plaquetas tras el inicio de la administración de inotersén. Esta reacción por lo general se resuelve de manera espontánea después de unos días de tratamiento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se debe tener cuidado con los medicamentos antitrombóticos, antiplaquetarios y los medicamentos que puedan reducir el recuento de plaquetas, por ejemplo ácido acetilsalicílico, clopidogrel, warfarina, heparina, heparinas de bajo peso molecular, inhibidores del factor Xa como rivaroxabán y apixabán, e inhibidores de la trombin, como dabigatrán (ver sección 4.4).

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos y otros medicamentos que pueden afectar la función renal, como sulfonamidas, antagonistas de aldosterona, anilidas, alcaloides opiáceos naturales y otros opioides (ver sección 4.4). Si bien el análisis farmacocinético poblacional no identificó efectos clínicamente relevantes de algunos medicamentos nefrotóxicos sobre el aclaramiento del inotersén ni sobre el potencial para afectar la función renal, no se ha realizado una evaluación sistemática de la administración conjunta de inotersén y medicamentos potencialmente nefrotóxicos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

El inotersén reducirá los niveles plasmáticos de vitamina A, que es crucial para el normal desarrollo fetal. Se desconoce si la suplementación de vitamina A será suficiente para reducir el riesgo para el

feto (ver sección 4.4). Por este motivo, se debe evitar un embarazo antes del inicio del tratamiento con inotersén, y las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de inotersén en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Debido al potencial riesgo teratógeno que surge del desequilibrio en los niveles de vitamina A, no debe utilizarse inotersén durante el embarazo, a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con inotersén. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con inotersén.

Lactancia

Se desconoce si inotersén/metabolitos se excreta en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que los metabolitos de inotersén se excretan en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Tegsedí tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos relativos a los efectos del inotersén sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no han indicado ningún impacto del inotersén sobre la fertilidad masculina o femenina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Tegsedí sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas de forma más frecuente durante el tratamiento con inotersén fueron acontecimientos relacionados con reacciones en la zona de inyección (50,9%). Otras reacciones adversas notificadas de forma más frecuente con inotersén fueron náuseas (31,3%), cefalea (23,2%), pirexia (19,6%), edema periférico (18,8%), escalofríos (17,9%), vómitos (15,2%), anemia (13,4%), trombocitopenia (13,4%) y recuento de plaquetas disminuido (10,7%).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 2 presenta las reacciones adversas al medicamento (RAM) enumeradas según la clasificación por órganos o sistemas de MedDRA. Dentro de cada clasificación por órgano o sistema, los RAM están ordenados por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas al medicamento se presentan en orden de gravedad decreciente. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada RAM se basa en la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10.000$).

Tabla 2. Lista de reacciones adversas en estudios clínicos

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Anemia	Eosinofilia

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente
	Recuento de plaquetas disminuido	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Apetito disminuido
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática Hipotensión Hematoma
Trastornos gastrointestinales	Vómitos Náuseas	
Trastornos hepatobiliares		Transaminasas elevadas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Erupción
Trastornos renales y urinarios		Glomerulonefritis Proteinuria Fallo renal Lesión renal aguda Insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Escalofríos Reacciones en la zona de inyección Edema periférico	Enfermedad similar a la gripe Hinchazón periférica Cambio de color en el lugar de la inyección
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Contusión

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en la zona de inyección

Los acontecimientos observados de manera más frecuente incluyeron acontecimientos asociados con reacciones en la zona de inyección (que incluyen dolor, eritema, prurito, hinchazón, erupción, induración, hematomas y hemorragia en la zona de inyección). Estos acontecimientos por lo general son autolimitados o bien pueden manejarse con tratamiento sintomático.

Trombocitopenia

El inotersén se asocia a reducciones en el recuento de plaquetas, lo que puede provocar trombocitopenia. En el estudio de fase 3 NEURO-TTR, se observaron reducciones en el recuento de plaquetas por debajo de lo normal ($140 \times 10^9/l$) en el 54% de los pacientes tratados con inotersén y 13% de los pacientes con placebo; se observaron reducciones a menos de $100 \times 10^9/l$ en el 23% de los pacientes tratados con inotersén y el 2% de los pacientes que recibían placebo; se observaron recuentos de plaquetas confirmados de $< 75 \times 10^9/l$ en 10,7% de los pacientes tratados con inotersén. Tres pacientes (3%) presentaron recuentos de plaquetas $< 25 \times 10^9/l$; uno de estos pacientes sufrió una hemorragia intracraneal mortal. Se debe controlar a los pacientes para detectar trombocitopenia durante el tratamiento con inotersén (ver sección 4.4).

Glomerulonefritis/deterioro de la función renal

Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de aumento de proteinuria y reducción en la TFGe durante el tratamiento con inotersén (ver sección 4.4).

Inmunogenia

En el estudio pivotal de fase 2/3, 30,4% de los pacientes tratados con inotersén fueron positivos para anticuerpos antifármaco tras 15 meses de tratamiento. El desarrollo de anticuerpos contra inotersén se caracterizó por un inicio tardío (mediana del inicio > 200 días) y baja titulación (mediana de titulación máxima de 284 en el estudio pivotal). No se observó ningún efecto sobre las propiedades farmacocinéticas (C_{max} , ABC o semivida) ni la eficacia del inotersén en presencia de anticuerpos antifármaco, pero los pacientes con anticuerpos antifármaco tuvieron más reacciones en la zona de inyección.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe proporcionar atención médica de apoyo, que incluye consultar a un profesional sanitario y la cuidadosa observación del estado clínico del paciente.

Se deben controlar de forma regular los análisis de plaquetas y las pruebas de la función renal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos del Sistema Nervioso, código ATC: N07XX15

Mecanismo de acción

Inotersén es un oligonucleótido antisentido (ASO, por sus siglas en inglés) 2'-O-2-metoxietil (2'-MOE) fosforotioato inhibidor de la producción de transtiretina (TTR) humana. La unión selectiva del inotersén al ARN mensajero (ARNm) de la TTR provoca la degradación del ARNm de la TTR de tipo tanto mutante como salvaje. Esto evita la síntesis de la proteína TTR en el hígado, lo que da lugar a reducciones significativas en los niveles de la proteína TTR de tipo mutado y salvaje secretada por el hígado hacia la circulación.

La TTR es una proteína transportadora para la proteína de unión a retinol 4 (RBP4, por sus siglas en inglés), que es la transportadora principal de la vitamina A (retinol). En consecuencia, se espera que la reducción en la TTR plasmática dé lugar a una reducción en los niveles plasmáticos de retinol a valores por debajo del límite inferior normal.

Efectos farmacodinámicos

En el estudio pivotal NEURO-TTR, en el grupo de tratamiento con inotersén, se observó una fuerte reducción en los niveles de TTR en circulación a lo largo del periodo de tratamiento de 15 meses, con cambios porcentuales medios con respecto al inicio en TTR en suero que iban del 68,41% al 74,03% (rango de la mediana: 74,64% a 78,98%) de la semana 13 a la semana 65 (Figura 1). En el grupo de placebo, la concentración sérica media de TTR disminuyó en un 8,50% en la semana 3 y luego permaneció bastante constante a lo largo de todo el periodo de tratamiento.

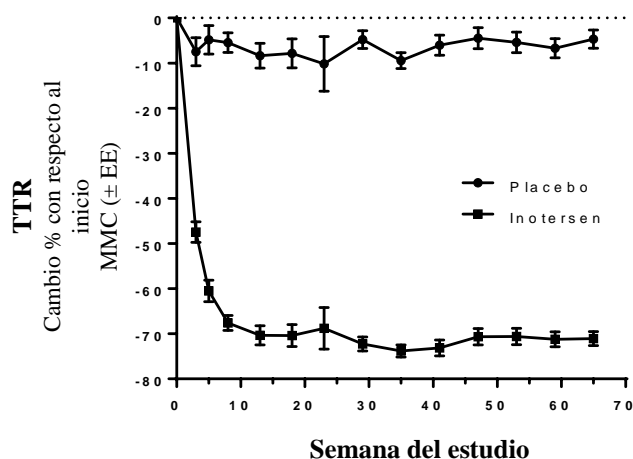


Figura 1 Cambio porcentual con respecto al inicio en TTR en suero a lo largo del tiempo

Eficacia clínica y seguridad

El estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo NEURO-TTR estaba compuesto por 172 pacientes tratados con polineuropatía amiloidótica familiar por transtiretina (PAF-TTR). La PAF-TTR se clasifica en 3 estadios, en los que i) Pacientes en estadio 1 no requieren asistencia para ambular, ii) Pacientes en estadio 2 requieren asistencia para ambular, y iii) Pacientes en estadio 3 están en silla de ruedas. En el estudio pivotal NEURO-TTR se reclutaron pacientes con PAF TTR en estadio 1 y 2 y una puntuación en la escala de deterioro por neuropatía (NIS, por sus siglas en inglés) ≥ 10 y ≤ 130 . El estudio evaluó una dosis de 284 mg de inotersén administrada en forma de inyección por vía subcutánea. Una vez por semana, durante 65 semanas de tratamiento. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir inotersén o placebo. Las variables principales de eficacia fueron el cambio del inicio a la semana 66 en la puntuación compuesta de la Escala de Deterioro por Neuropatía modificada + 7 pruebas (mNIS+7) y en la puntuación total en el cuestionario Norfolk de Calidad de Vida-Neuropatía Diabética (QoL-DN, por sus siglas en inglés). Se estratificó a los pacientes por estadio de la enfermedad (Estadio 1 frente a estadio 2), mutación de TTR (V30M frente a no V30M) y tratamiento previo con tafamidis o bien diflunisal (sí vs. no). En la Tabla 3 se muestran los datos demográficos al inicio y las características de la enfermedad.

Tabla 3. Datos demográficos al inicio

	Placebo (N=60)	Inotersén (N=112)
Edad (años), media (DE)	59,5 (14,05)	59,0 (12,53)
Edad 65 años y más, n (%)	26 (43,3)	48 (42,9)
Hombre, n (%)	41 (68,3)	77 (68,8)
mNIS+7, media (DE)	74,75 (39,003)	79,16 (36,958)
Norfolk QoL-DN, media (DE)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Estadio de la enfermedad, n (%)		
Estadio 1	42 (70,0)	74 (66,1)
Estadio 2	18 (30,0)	38 (33,9)
Mutación TTR V30M ¹ , n (%)		
Sí	33 (55,0)	56 (50,0)
No	27 (45,0)	56 (50,0)
Tratamiento previo con tafamidis o diflunisal ¹ , n (%)		
Sí	36 (60,0)	63 (56,3)
No	24 (40,0)	49 (43,8)
CAF-TTR ² , n (%)	33 (55,0)	75 (66,4)

PAF-TTR Duración de la enfermedad ³ (meses) media (DE)	64,0 (52,34)	63,9 (53,16)
CAF-TTR Duración de la enfermedad ³ (meses) media (DE)	34,1 (29,33)	44,7 (58,00)

¹ Basado en la base de datos clínicos

² Definida como todos los pacientes con un diagnóstico de cardiopatía amiloide familiar por transtiretina (CAF-TTR) al ingreso al estudio o engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo >1,3 cm en el ecocardiograma, sin antecedentes conocidos de hipertensión persistente

³ Duración a partir del inicio de los síntomas a la fecha del consentimiento informado

Los cambios con respecto al inicio en ambas variables principales (mNIS+7 y Norfolk QoL-DN) demostraron un beneficio estadísticamente significativo en favor del inotersén en la semana 66 (Tabla 4). Los resultados a través de múltiples características de la enfermedad [mutación de TTR (V30M, no V30M)], estadio de la enfermedad (Estadio 1, Estadio 2), tratamiento previo con tafamidis o diflunisal (sí, no), presencia de CAF-TTR (sí, no) en la semana 66 mostraron un beneficio estadísticamente significativo en todos los subgrupos sobre la base de la puntuación compuesta mNIS+7 y en todos salvo uno de estos subgrupos (Conjunto CM-Echo; p=0,067) sobre la base de la puntuación total en el cuestionario Norfolk QoL-DN (Tabla 5). Además, los resultados en los componentes de mNIS+7 y los campos de las puntuaciones compuestas del Norfolk QoL-DN fueron coherentes con el análisis de las variables principales y mostraron un beneficio en neuropatías motoras, sensitivas y autonómicas (Figura 2).

Tabla 4. Análisis de variables principales mNIS+7 y Norfolk QoL-DN

	mNIS+7		Norfolk-QOL-DN	
	Placebo (N=60)	Inotersén (N=112)	Placebo (N=60)	Inotersén (N=112)
Valor inicial				
n	60	112	59	111
Media (DE)	74,75 (39,003)	79,16 (36,958)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Cambio Semana 66				
n	60	112	59	111
MMC (EE)	25,43 (3,225)	10,54 (2,397)	12,94 (2,840)	4,38 (2,175)
IC 95%	19,11-31,75	5,86-15,24	7,38-18,51	0,11-8,64
Diferencia en MMC (Tegsedí – Placebo)		-14,89		-8,56
IC 95%		-22,55_ -7,22		-15,42, -1,71
Valor de p		<0,001		0,015

Tabla 5. Análisis por subgrupos de mNIS+7 y Norfolk QoL-DN

Subgrupo	mNIS+7			Norfolk-QOL-DN		
	n (Placebo, Inotersén)	Cambio respecto al inicio Inotersén – placebo Diferencia MMC (EE)	Valor p	n (Placebo, Inotersén)	Cambio respecto al inicio Inotersén – placebo Diferencia MMC (EE)	Valor p
Semana 66						
V30M	32-58	-13,52 (3,795)	p<0,001	32-58	-8,14 (3,998)	p=0,042
No V30	28-54	-19,06 (5,334)	p<0,001	27-53	-9,87 (4,666)	p=0,034
Enfermedad	39-74	-12,13	p<0,002	38-73	-8,44	p=0,023

Estadio I		(3,838)			(3,706)	
Enfermedad Estadio II	21-38	-24,79 (5,601)	p=0,001	21-38	-11,23 (5,271)	p=0,033
Uso previo de estabilizadores	33-61	-18,04 (4,591)	p<0,001	32-60	-9,26 (4,060)	p=0,022
Sin tratamiento previo	27-51	-14,87 (4,377)	p<0,001	27-51	-10,21 (4,659)	p=0,028
Conjunto CM-Echo	33-75	-14,94 (4,083)	p<0,001	33-75	-7,47 (4,075)	p=0,067
Conjunto no CM-Echo	27-37	-18,79 (5,197)	p<0,001	26-36	-11,67 (4,213)	p=0,006

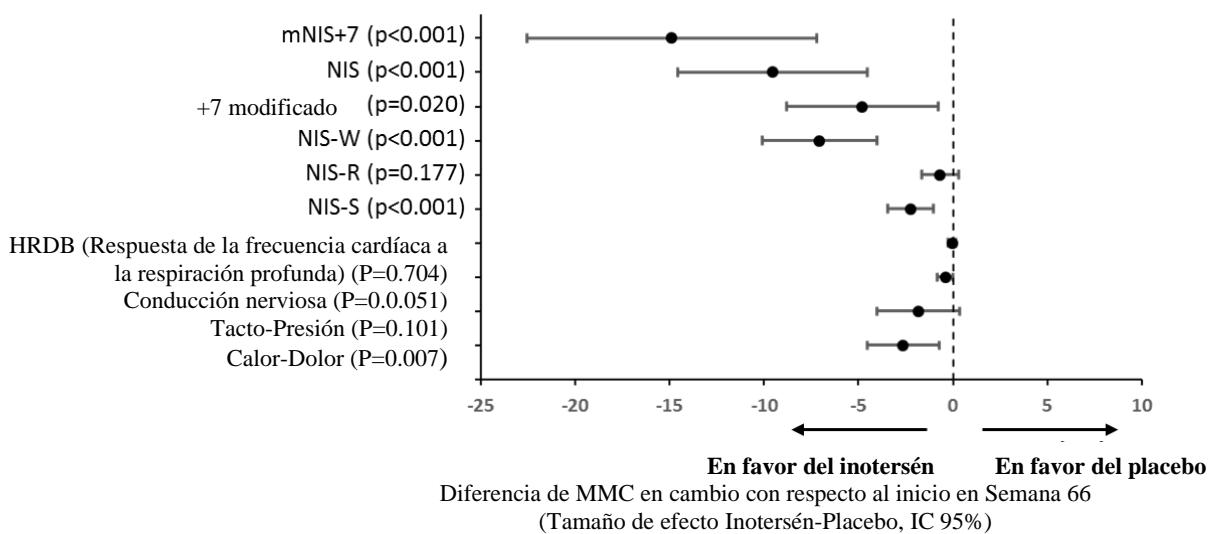


Figura 2 Diferencia en el cambio de media por mínimos cuadrados (MMC) con respecto al inicio entre los grupos de tratamiento en mNIS+7 y componentes

Un análisis de mNIS+7 en pacientes con respuesta utilizando umbrales de entre 0 a 30 puntos de aumento con respecto al inicio (usando el conjunto de seguridad), mostró que el grupo de inotensén tuvo una tasa de respuesta 2 veces mayor que el grupo de placebo en cada umbral evaluado, lo que demuestra consistencia de respuesta. Un paciente que responde al tratamiento se definió como el sujeto que tuvo un cambio con respecto al inicio menor o igual al valor umbral. A los sujetos que interrumpieron de forma prematura el tratamiento, con independencia de la causa, o que carecían de datos para la semana 66 se los considera como pacientes que no responde al tratamiento. Se demostró significación estadística en favor del inotensén en todos los umbrales más allá de un cambio de 0-punto.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Tegsedí en todos los grupos de la población pediátrica en amiloidosis por transtiretina (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración por vía subcutánea, el inotersén se absorbe rápidamente en la circulación sistémica de forma dependiente de la dosis, y la mediana del tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de inotersén se alcanza típicamente entre 2 y 4 horas.

Distribución

El inotersén tiene una elevada unión a proteínas plasmáticas humanas (> 94%) y la fracción unida es independiente de la concentración del fármaco. El volumen aparente de distribución del inotersén en estado estacionario es 293 l en pacientes con amiloidosis familiar por transtiretina (ATTR). El elevado volumen de distribución sugiere que el inotersén se distribuye extensamente en los tejidos tras la administración subcutánea.

Biotransformación

El inotersén no es sustrato del metabolismo por enzimas CYP450, y es metabolizado en los tejidos por endonucleasas para formar oligonucleótidos inactivos más cortos que son los sustratos para el metabolismo adicional por exonucleasas. El componente en circulación predominante es inotersén inalterado.

Eliminación

La eliminación de inotersén involucra el metabolismo en los tejidos y la excreción en orina. Tanto el inotersén y sus metabolitos oligonucleótidos más cortos se excretan en la orina humana. La recuperación urinaria del medicamento original está limitada a menos de 1% dentro de las 24 horas posteriores a la dosis. Tras la administración por vía subcutánea, la semivida de eliminación para el inotersén es de un mes, aproximadamente.

Poblaciones especiales

En función del análisis farmacocinético poblacional, la edad, peso corporal, sexo o raza no tienen ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición a inotersén. Las evaluaciones definitivas fueron limitadas en algunos casos, ya que las covariables estuvieron limitadas por números globales bajos.

Población de edad avanzada

No se observaron diferencias globales en la farmacocinética entre otros adultos y los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Un análisis de farmacocinética poblacional sugiere que las insuficiencias renales leves y moderadas no tienen ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición sistémica del inotersén. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la farmacocinética del inotersén en pacientes con insuficiencia hepática. El inotersén no se elimina de manera principal por metabolismo hepático, no es sustrato para la oxidación de CYP450, y es ampliamente metabolizado por las nucleasas en todos los tejidos de distribución. En consecuencia, la farmacocinética no se debe ver alterada en casos de insuficiencia hepática leve a moderada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología

Se observó una disminución en el recuento de plaquetas en los estudios de toxicidad crónica en ratones, ratas y monos de 1,4 a 2 veces el ABC en humanos, a la dosis terapéutica recomendada de inotersén. Se observaron disminuciones plaquetarias graves en asociación con un aumento de hemorragias o hematomas en monos individuales. Los recuentos de plaquetas volvieron a valores normales al suspender el tratamiento, pero cayeron a valores incluso menores al retomar la administración de inotersén. Esto sugiere un mecanismo con una relación inmunológica.

Se observó una captación extensiva y persistente de inotersén por parte de varios tipos de células en múltiples órganos de todas las especies animales evaluadas, incluidos monocitos/macrófagos, epitelios de túbulos renales proximales, células de Kupffer hepáticas e infiltrados de células histiocíticas en ganglios linfáticos y zonas de inyección. La acumulación renal de inotersén se asoció con proteinuria en ratas en 13,4 veces el ABC en humanos con la dosis terapéutica recomendada de inotersén. Además, se observó reducción del peso del timo por depleción de linfocitos en ratones y ratas. En monos, se consignó infiltrado perivascular por células linfocíticas en múltiples órganos. Estos cambios orgánicos proinflamatorios se observaron en 1,4 a 6,6 veces el ABC en humanos a la dosis terapéutica recomendada en todas las especies animales evaluadas, y estaban acompañados por aumentos de diversas citocinas/quimiocinas plasmáticas.

Genotoxicidad/potencial carcinogénico

El inotersén no mostró potencial genotóxico *in vitro* ni *in vivo*, y no resultó carcinógeno en ratones transgénicos rasH2.

La administración subcutánea de inotersén a ratas Sprague-Dawley por un máximo de 94 semanas en dosis de 0,5, 2 y 6 mg/kg/semana dio lugar a una incidencia relacionada con la dosis de fibrosarcoma pleomórfico subcutáneo y fibrosarcoma subcutáneo (de tipo monomórfico) en el lugar de la inyección o las regiones del lugar de la inyección con las dosis de 2 y 6 mg/kg/semana. La relevancia en seres humanos de estos resultados se considera baja.

Toxicidad reproductiva

El inotersén no mostró efectos sobre la fertilidad ni el desarrollo embrionario o postnatal en ratones y conejos a una dosis equivalente a aproximadamente 3 veces la dosis máxima recomendada en humanos. La transferencia de inotersén a la leche materna fue baja en ratones. No obstante, el inotersén no es farmacológicamente activo en ratones y conejos. En consecuencia, en estas investigaciones solo pudieron captarse los efectos relacionados con la química del inotersén. Aun así, no se consignó ningún efecto sobre el desarrollo embrionario con un análogo específico para ratones de inotersén en ratones, que se asoció con una inhibición de ~60% (individualmente hasta un 90% de reducción) de la expresión de ARNm de la TTR.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Tegsedi se puede conservar sin refrigerar hasta 6 semanas a temperatura por debajo de 30°C. Si no se utiliza en 6 semanas, se debe desechar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1,5 ml de solución en una jeringa precargada de vidrio tipo 1 transparente.

Bandeja con cubierta despegable.

Tamaños de envases de 1 o 4 jeringas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Tegsedi se debe inspeccionar visualmente antes de utilizarlo. La solución debe ser transparente, de incolora a amarillo pálido. Si la solución está turbia o contiene partículas visibles, no se debe inyectar el contenido.

Cada jeringa precargada se debe utilizar una sola vez, y luego, para su eliminación, se colocará en un contenedor para desechar objetos punzantes.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Akcea Therapeutics Ireland Ltd
Regus House,
Harcourt Centre, Harcourt Road
Dublin 2, Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1296/001

EU/1/18/1296/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 06 de julio de 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR):

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Previo al lanzamiento de Tegsedí en cada Estado Miembro (EM), el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato de los materiales informativos, incluidos medios de comunicación, modo de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la Autoridad Nacional Competente (ANC).

El TAC debe asegurar que en cada EM donde se comercialice Tegsedí, a todos los pacientes que se espera que se les administren los medicamentos se les entregue una tarjeta de información para el paciente (tamaño cartera), con el objeto de prevenir y/o minimizar los riesgos importantes identificados de trombocitopenia, glomerulonefritis, y el riesgo importante posible de toxicidad ocular por deficiencia de vitamina A, y recordar a los pacientes:

- Llevar la tarjeta consigo en todo momento durante el tratamiento, y hasta 8 semanas después de la interrupción del tratamiento;
- La lista de signos y síntomas de trombocitopenia, glomerulonefritis y toxicidad ocular por deficiencia de vitamina A, destacando que estos pueden ser graves o potencialmente mortales, e informando a los pacientes que contacten con su médico o acudan a urgencias de inmediato si aparecen dichos signos y síntomas;
- Hacerse todos los análisis de sangre u orina dispuestos por su médico;
- Tener una lista de todos los demás medicamentos que están utilizando para cualquier visita a un Profesional Sanitario (PS);

Además de un recordatorio para incluir los detalles de contacto del médico, del paciente y un aviso para notificación, la tarjeta para el paciente también debe:

- Avisar a los PS que el paciente toma Tegsedí, su indicación y los problemas clave de seguridad;
- Informar a los PS que, debido a los riesgos de trombocitopenia y glomerulonefritis, a los pacientes se les debe controlar el recuento de plaquetas como mínimo cada 2 semanas, y el cociente de proteína/creatinina en orina y la tasa de filtración glomerular estimada como mínimo cada 3 meses;
- Informar a los PS que, si el recuento de plaquetas cae por debajo de $25 \times 10^9/l$, se debe interrumpir el tratamiento con Tegsedí de manera permanente, y se recomienda tratamiento con corticosteroides;
- Informar a los PS que, en caso de confirmarse el diagnóstico de glomerulonefritis, se debe interrumpir el tratamiento con Tegsedí de manera permanente, y se debe considerar el inicio temprano de un tratamiento con inmunosupresores.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tegsedi 284 mg solución inyectable en jeringa precargada
inotersén

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 284 mg de inotersén (como sodio).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene además: ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 jeringa precargada
4 jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.
Para un solo uso
Levante aquí y tire para abrir

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Tras la distribución al paciente, se puede conservar durante 6 semanas por debajo de 30°C. Si no se utiliza, se debe desechar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Akcea Therapeutics Ireland Ltd
Regus House,
Harcourt Centre, Harcourt Road
Dublin 2, Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Tegsedi

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS
CUBIERTA DESPEGABLE DE LA BANDEJA**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tegsedi 284 mg solución inyectable en jeringa precargada
inotersén

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Akcea Therapeutics

3. FECHA DE CADUCIDAD

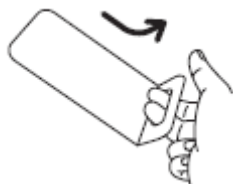
EXP

4. NÚMERO DE LOTE

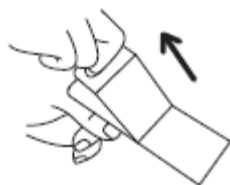
Lot

5. OTROS

Vía subcutánea



1. Doblar y quebrar



2. Tirar para abrir

INFORMACIÓN QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tegsedi 284 mg inyectable
inotersén
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1,5 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Tegsedí 284 mg solución inyectable en jeringa precargada inotersén

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Tegsedí y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tegsedí
3. Cómo usar Tegsedí
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tegsedí
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tegsedí y para qué se utiliza

Tegsedí contiene el principio activo inotersén. Se utiliza para el tratamiento de adultos con amiloidosis familiar por transtiretina. La amiloidosis familiar por transtiretina es una enfermedad genética, que provoca la acumulación de pequeñas fibras de una proteína denominada transtiretina en los órganos de su cuerpo, impidiéndoles funcionar correctamente. Tegsedí se utiliza cuando la enfermedad provoca síntomas de polineuropatía (daño en los nervios).

El principio activo en Tegsedí, inotersén, es un tipo de medicamento denominado inhibidor oligonucleótido antisentido. Actúa reduciendo la producción de transtiretina por parte del hígado, y de ese modo disminuye el riesgo de que las fibras de transtiretina se depositen en los órganos y provoquen síntomas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tegsedí

No use Tegsedí:

- si es alérgico al inotersén o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si los análisis indican que tiene una cantidad excesivamente baja de plaquetas (las células de la sangre que se unen para ayudar a la coagulación).
- si las pruebas de función renal o de proteína en orina muestran signos de problemas renales graves.
- si tiene una reducción severa de la función hepática (insuficiencia hepática).

Advertencias y precauciones

Antes de comenzar el tratamiento con Tegsedí, su médico evaluará las células de la sangre, la función hepática, la función renal y los niveles de proteínas en la orina. Solo se le tratará con Tegsedí si todos

estos valores están en niveles aceptables, y su médico le repetirá estos controles de manera regular durante el tratamiento.

Trombocitopenia

Tegsedí puede reducir las células de la sangre responsables de la coagulación (plaquetas), lo que puede dar lugar a una afección denominada trombocitopenia (ver sección 4). Cuando no se tienen suficientes plaquetas, como ocurre en la trombocitopenia, puede que su sangre no coagule lo suficientemente rápido como para detener las hemorragias. Esto puede provocar la formación de hematomas, además de otros problemas más graves como un sangrado excesivo o hemorragias internas. Su médico le hará análisis de sangre para controlar los niveles de plaquetas antes del tratamiento y de forma regular durante el tratamiento con Tegsedí. Si deja de usar Tegsedí, se le deberán controlar los valores sanguíneos 8 semanas después de la suspensión del medicamento.

Si está tomando cualquier otro medicamento que puede disminuir el recuento de plaquetas o impedir la coagulación de la sangre, por ejemplo ácido acetilsalicílico, clopidogrel, warfarina, heparina, rivaroxabán y dabigatrán, debe comunicárselo su médico antes de usar Tegsedí.

Consultará a su médico de inmediato si presenta hematomas inexplicables o una erupción de pequeños parches rojos que aparecen en la piel (llamados petequias), sangrado por cortes en la piel que no cesa o supura, sangrado nasal o en las encías, sangre en la orina o las heces o hemorragia en la parte blanca de los ojos. Pida asistencia de inmediato si presenta rigidez en el cuello o un dolor de cabeza inusual e intenso, porque estos síntomas pueden ser causados por una hemorragia cerebral.

Glomerulonefritis/problemas renales

La glomerulonefritis es una afección de los riñones, en la que no trabajan de manera correcta debido inflamación y daño renal. Algunos pacientes tratados con inotersén han presentado esta afección. Los síntomas de glomerulonefritis son espuma en la orina, orina de color rosa o marrón, sangre en la orina, y orinar menos de lo habitual.

Algunos pacientes tratados con inotersén también han desarrollado un deterioro en la función renal sin haber tenido glomerulonefritis.

Su médico le controlará la función renal antes del tratamiento y de forma regular durante el tratamiento con Tegsedí. Si deja de usar Tegsedí, se le debe controlar la función renal 8 semanas después de la suspensión del medicamento. Si desarrolla glomerulonefritis, su médico lo tratará por esta afección.

Si está utilizando medicamentos que dañan los riñones o afectan la función renal, por ejemplo sulfonamidas, antagonistas de la aldosterona y algunos tipos de analgésicos, informe a su médico.

Deficiencia de vitamina A

Tegsedí puede disminuir los niveles de vitamina A (llamada también retinol) en su organismo. Su médico medirá dichos niveles, y si ya están bajos, esto se debe corregir y todos los síntomas se resolverán antes de iniciar el tratamiento con Tegsedí. Los síntomas de baja vitamina A incluyen:

- Ojos secos, visión deficiente, disminución de la visión nocturna, visión borrosa o nublada

Si tiene problemas con la vista o cualquier otro problema en los ojos mientras está usando Tegsedí, informe a su médico. Puede que su médico lo derive a un especialista en ojos para un control, en caso necesario.

Su médico le pedirá que tome un suplemento diario de vitamina A durante el tratamiento con Tegsedí.

Los niveles tanto por exceso como por deficiencia de vitamina A pueden dañar el desarrollo del niño no nacido. En consecuencia, las mujeres en edad fértil deben excluir un embarazo antes de iniciar el tratamiento con Tegsedí, y deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos (ver sección "Embarazo y lactancia" más adelante).

Si tiene intención de quedarse embarazada, dejará de tomar inotersén, incluidos los suplementos de vitamina A, y verificar que sus niveles de vitamina A hayan vuelto a valores normales antes de intentar la concepción.

Si tiene un embarazo no planeado, dejará de tomar inotersén. Sin embargo, debido a la actividad prolongada de Tegsedí, puede que persistan sus niveles reducidos de vitamina A. Se desconoce si continuar la suplementación de 3000 UI de vitamina A por día será nocivo para su niño no nacido durante el primer trimestre de su embarazo, pero esta dosis no se debe excederse. Reanudará la suplementación de vitamina A durante el segundo y el tercer trimestre de su embarazo si sus valores de vitamina A todavía no han vuelto a la normalidad, debido al mayor riesgo de deficiencia de vitamina A en el tercer trimestre.

Rechazo de trasplante hepático

Consulte a su médico antes de usar Tegsedí si ha recibido un trasplante hepático. Se han notificado casos de rechazo del trasplante hepático en pacientes tratados con Tegsedí. Su médico vigilará este aspecto en forma regular durante el tratamiento con Tegsedí.

Niños y adolescentes

Tegsedí no se debe usar en niños ni adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Tegsedí

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Es importante que informe a su médico si ya está en tratamiento con cualquiera de los siguientes:

- Medicamentos para impedir coágulos de sangre o que disminuyen la cantidad de plaquetas en la sangre, por ejemplo, ácido acetilsalicílico, heparina, warfarina, clopidogrel, rivoraxabán y dabigatrán.
- Cualquier medicamento que pueda alterar la función renal o que pudiera dañar los riñones, por ejemplo, sulfonamidas (utilizadas como antibióticos), anilidas (utilizadas para tratar la fiebre y dolores), antagonistas de aldosterona (utilizados como diurético) y alcaloides opiáceos naturales y otros opioides (utilizados para el tratamiento del dolor).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Mujeres en edad fértil

Tegsedí reduce el nivel de vitamina A de su organismo, que es importante para un desarrollo normal del feto durante el embarazo. Se desconoce si la suplementación de vitamina A puede compensar el riesgo de deficiencia de vitamina A que podría afectar a su hijo por nacer (ver “*Advertencias y precauciones*” en párrafos anteriores). Si usted es una mujer en edad fértil, debe utilizar métodos anticonceptivos efectivos, y se debe excluir un embarazo antes de iniciar el tratamiento con Tegsedí.

Embarazo

No debe usar Tegsedí si está embarazada, salvo que su médico se lo aconseje en forma explícita. Si usted está en edad fértil y tiene la intención de usar Tegsedí, debe usar métodos anticonceptivos efectivos.

Lactancia

Tegsedí puede pasar a la leche materna. Consultará a su médico si debe interrumpir la lactancia o bien interrumpir el tratamiento con Tegsedí.

Conducción y uso de máquinas

El uso de Tegsedí no ha demostrado afectar la capacidad para conducir o usar máquinas.

3. Cómo usar Tegsedí

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada de Tegsedí es una dosis de 284 mg de inotersén.

Las dosis se deben administrar una vez por semana. Todas las dosis posteriores se deben inyectar una vez por semana, el mismo día de cada semana.

Vía y forma de administración

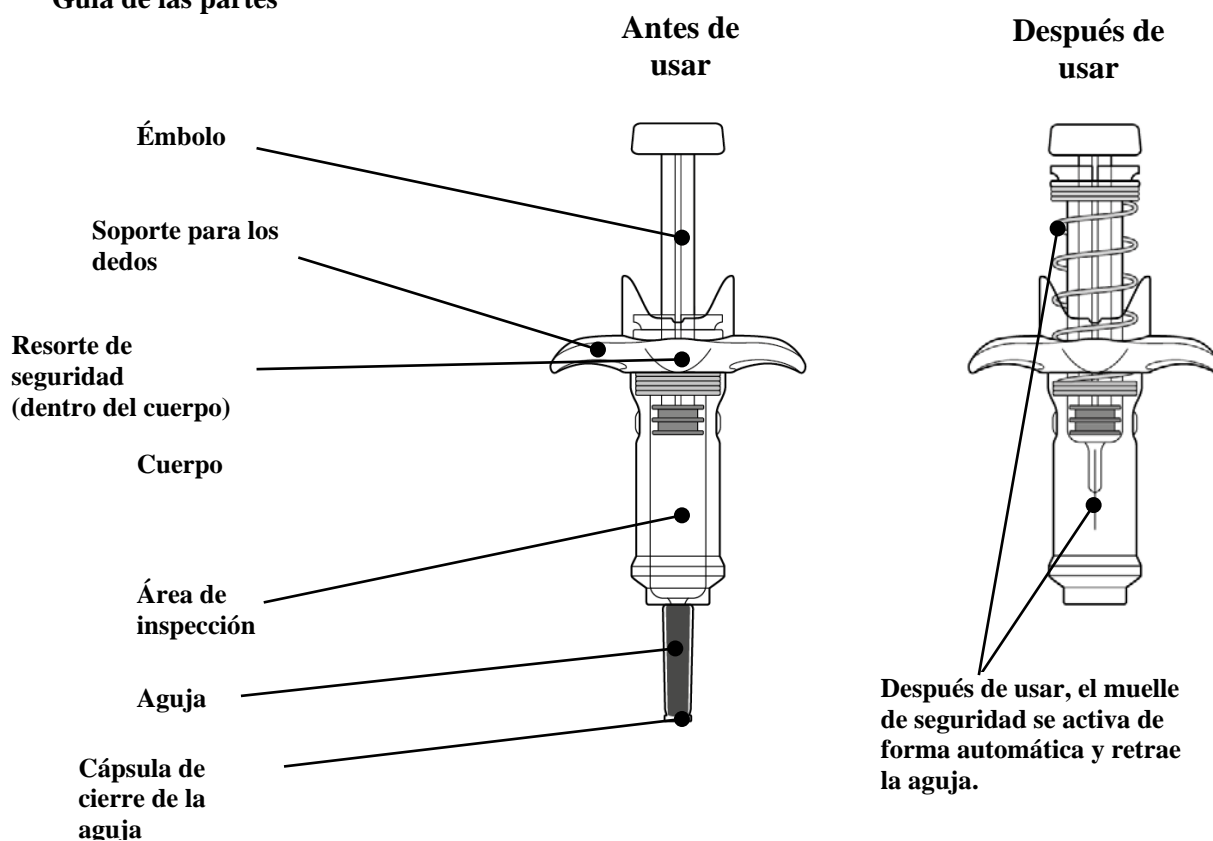
Tegsedí es solo para inyectar bajo la piel (vía subcutánea).

Instrucciones de uso

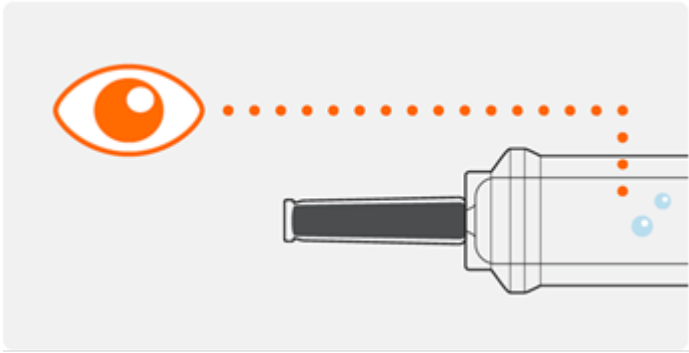
Antes de usar la jeringa precargada, su médico le mostrará a usted o a su cuidador cómo usarla de forma correcta. Si usted o su cuidador tienen alguna duda, pregunten a su médico.

Lea las Instrucciones de Uso antes de comenzar a usar la jeringa precargada y cada vez que se le repita la prescripción, ya que puede haber información nueva.

Guía de las partes



Cada jeringa precargada contiene una dosis, y es solo para un único uso.

ADVERTENCIAS	
<p>No retire la cápsula de cierre de la aguja hasta que no haya llegado al Paso 6 de estas instrucciones, y esté listo para inyectar Tegsedí.</p> <p>No comparta la jeringa con otra persona ni vuelva a utilizar la jeringa.</p> <p>No utilizar si la jeringa precargada si cae sobre una superficie dura o si está dañada.</p> <p>No congelar la jeringa precargada.</p> <p>Si sucede cualquiera de las anteriores, deseche la jeringa precargada en un contenedor para objetos punzocortantes y utilice una jeringa precargada nueva.</p>	
PREPARACIÓN	
1. Suministros necesarios	
<ul style="list-style-type: none"> - 1 jeringa precargada de la nevera - 1 toallita impregnada de alcohol (no suministrado) - 1 gasa o algodón (no suministrado) - 1 contenedor para objeto punzocortantes (no suministrado) <p>No inyecte el medicamento hasta no haber reunido los elementos enumerados.</p>	
2. Preparación para el uso de la jeringa precargada	
<ul style="list-style-type: none"> • Retire la bandeja de plástico de la caja y revise la fecha de caducidad. No utilizar si la fecha de caducidad ya ha pasado. • Antes de inyectar, deje que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente (20°C a 25°C) durante 30 minutos. No caliente la jeringa precargada de ninguna otra forma. Por ejemplo, no la caliente en un horno microondas o en agua caliente, ni cerca de otras fuentes de calor. • Retire la jeringa precargada de la bandeja sosteniendo el cuerpo de la jeringa. <p>No mueva el émbolo.</p>	
3. Compruebe el medicamento en la jeringa precargada	
	<p>Mire el área de inspección para comprobar que la solución sea transparente e incolora o amarillo pálido. Es normal ver burbujas en la solución. No necesita hacer nada al respecto.</p> <p>No utilizar si la solución se ve turbia, descolorida o contiene partículas.</p> <p>Si la solución se ve turbia, descolorida o contiene partículas, deseche la jeringa precargada en un contenedor para objetos punzocortantes (con filo), y use una jeringa precargada nueva.</p>

4. Seleccione la zona de inyección



Seleccione la zona de inyección en el abdomen (barriga) o la parte delantera del muslo.

La zona de inyección puede ser también el área externa de la parte superior del brazo, si Tegsedí es administrado por un cuidador.

No inyectar en un área de 3 cm alrededor del ombligo.

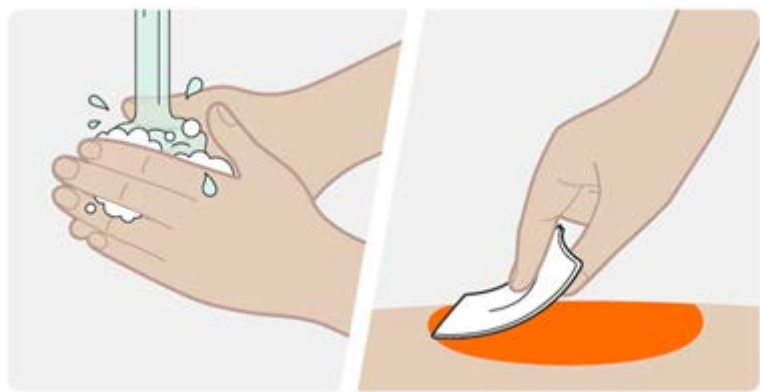
No inyectar en la misma zona cada vez.

No inyectar si la piel está amoratada, dolorida, roja o dura.

No inyectar en tatuajes, cicatrices o piel dañada.

No inyectar a través de la ropa.

5. Limpie la zona de inyección



Lávese las manos con agua y jabón.

Limpie la zona de inyección con una toallita con alcohol con un movimiento circular. Deje que la piel se seque al aire.

No vuelva a tocar el área antes de inyectar.

INYECCIÓN

6. Retire la cápsula de cierre de la aguja



Sostenga la jeringa precargada por el cuerpo, con la aguja apuntando hacia afuera.

Retire la cápsula de cierre de la aguja tirando de él en línea recta. No lo haga girar.

Puede que vea una gota de líquido en el extremo de la aguja. Esto es normal.

Mantenga las manos lejos del émbolo para evitar empujar el émbolo antes de estar listo para inyectar.

No quite la cápsula de cierre de la aguja hasta justo antes de inyectar.

No tire de la cápsula de cierre sosteniendo la jeringa precargada por el émbolo. Siempre sostenga el cuerpo de la jeringa.

No deje que la aguja toque ninguna superficie.

No elimine ninguna burbuja de la jeringa precargada.

No vuelva a poner el capuchón de la aguja en la jeringa precargada.

7. Inserte la aguja

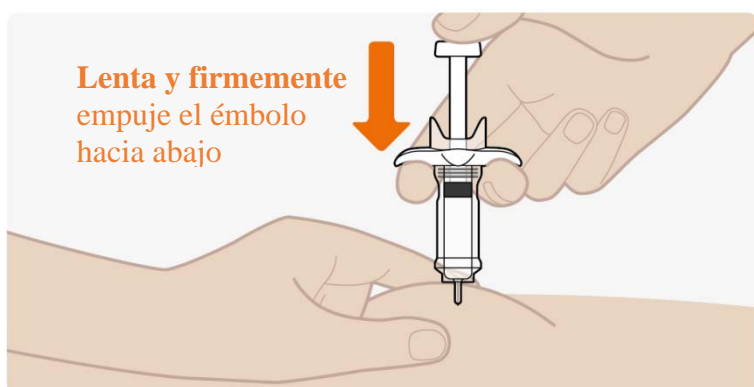
Sostenga la jeringa precargada en una mano.

Sostenga la piel que rodea la zona de inyección como le ha indicado su profesional sanitario. Debe pellizcar suavemente la piel en la zona de inyección, o bien aplicar la inyección sin pellizcar la piel.

Inserte lentamente la aguja en el lugar seleccionado para la inyección en un ángulo de 90° hasta que esté totalmente insertada.

No sostenga la jeringa precargada del émbolo, ni empuje contra el émbolo para insertar la aguja.

8. Inicie la inyección



Lenta y firmemente empuje el émbolo de manera completa hasta abajo, hasta que el medicamento haya sido inyectado. Compruebe que la aguja quede totalmente insertada en la zona de inyección mientras inyecta el medicamento.

Es importante empujar el émbolo completamente hasta abajo.

Puede que la jeringa precargada haga un «clic» a medida que empuja el émbolo hacia abajo. Esto es normal. **No** significa que la inyección haya terminado.

Puede que el émbolo se sienta rígido hacia el final de la inyección. Puede que necesite presionar un poco más fuerte sobre el émbolo, para asegurarse de que lo ha empujado tanto como sea posible.

No suelte el émbolo.

9. Empuje el émbolo hacia abajo

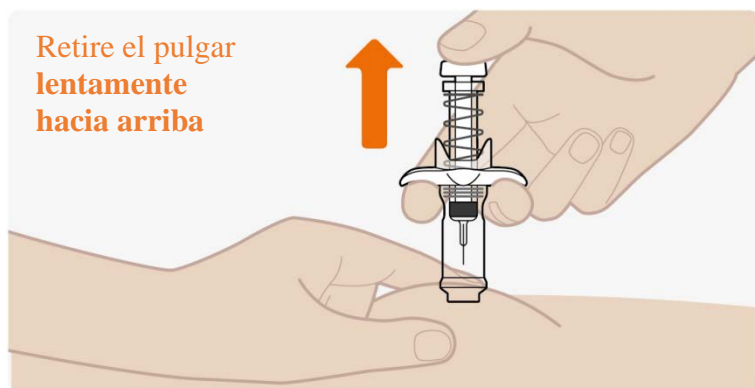


Presione firmemente sobre el émbolo al final de la inyección. Sostenga el émbolo totalmente hacia abajo y espere **5 segundos**. Si suelta el émbolo demasiado rápido, puede perder parte del medicamento.

El émbolo comenzará a elevarse automáticamente, lo que significa que el émbolo fue presionado totalmente hacia abajo.

Vuelva a presionar si el émbolo no empieza a elevarse automáticamente.

10. Complete la inyección



Suelte lentamente el émbolo y deje que el muelle de seguridad retire automáticamente el émbolo hacia arriba.

Ahora la aguja debe retraerse de forma segura dentro de la jeringa precargada, y el muelle del mecanismo de seguridad estará visible en la parte externa del émbolo.

Cuando el émbolo se detiene, la inyección está completa.

Si el émbolo no se eleva automáticamente al aflojar la presión, significa que no se activó el muelle de seguridad y usted debe volver a presionar el émbolo pero con más fuerza.

No levante el émbolo con la mano. Levante toda la jeringa precargada en línea recta hacia arriba.

No intente volver a poner la cápsula de cierre en la aguja retraída.

No frote el lugar de la inyección.

ELIMINACIÓN Y CUIDADO

Eliminación de la jeringa precargada usada



Después de su uso, poner de manera inmediata la jeringa precargada usada en un contenedor para objetos punzocortantes. No tire la jeringa precargada en la basura de su casa.

Si usa más Tegsedí del que debe

Contacte con su médico o farmacéutico, o vaya de inmediato al servicio de urgencias de un hospital, incluso si no tiene ningún síntoma.

Si olvidó usar Tegsedí

Si olvida una dosis de Tegsedí, se administrará la dosis siguiente lo más pronto posible, salvo que la próxima dosis programada sea dentro de los dos días posteriores, en cuyo caso se debe saltar la dosis olvidada y administrarse la dosis siguiente según lo programado.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Tegsedí

No interrumpa el tratamiento con Tegsedí a menos que su médico le indique que debe hacerlo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Si presenta alguno de los siguientes efectos adversos, suspenda el uso de Tegsedí y contacte con su médico de inmediato:

- Síntomas que podrían indicar glomerulonefritis (donde sus riñones no trabajan correctamente), como espuma en la orina, orina de color rosa o marrón, sangre en la orina u orinar menos de lo habitual.
- Síntomas que podrían indicar trombocitopenia (la sangre no coagula), como hematomas inexplicables o una erupción de pequeños parches rojos que aparecen en la piel (llamados petequias), sangrado por cortes en la piel que no cesa o supura, sangrado nasal o en las encías, sangre en la orina o las heces o hemorragia en la parte blanca de los ojos.

Pida asistencia de inmediato si presenta rigidez en el cuello o un dolor de cabeza inusual e intenso, porque estos síntomas pueden ser causados por una hemorragia cerebral.

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Disminución de los glóbulos rojos que puede provocar palidez en la piel y causar debilidad o dificultad para respirar (anemia)
- Dolor de cabeza
- Vómitos o náuseas (ganas de vomitar)
- Aumento de la temperatura corporal
- Sensación de frío o escalofríos
- Dolor en la zona de inyección, enrojecimiento, picor o hematomas
- Hinchazón en los tobillos, pies o dedos de las manos (edema periférico)

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- Aumento en la cantidad de glóbulos blancos denominados eosinófilos (eosinofilia)
- Disminución del apetito
- Sensación de mareo o desvanecimiento, en especial al estar de pie (baja presión arterial, hipotensión)
- Cardenal
- Acumulación de sangre en los tejidos, que se puede ver como cardenal importante (hematomas)
- Picor
- Erupción
- Daño renal que puede provocar una función renal deficiente o insuficiencia renal
- Cambios en los resultados de los análisis de sangre y orina (esto puede indicar infección o

- daño hepático o renal)
- Síntomas similares a los de la gripe, como temperatura alta, dolores y escalofríos
- Hinchazón o decoloración de la piel la zona de inyección

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Tegsedí

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja, la bandeja y la jeringa precargada después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Tegsedí se puede conservar sin refrigerar hasta 6 semanas a una temperatura por debajo de 30°C. Si no está refrigerado y no se ha utilizado en 6 semanas, el medicamento se debe desechar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No utilice este medicamento si nota que el contenido está turbio o contiene partículas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tegsedí

- El principio activo es inotersén.
Cada jeringa precargada contiene 284 mg de inotersén.
- Los demás componentes son agua para para preparaciones inyectables, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico.

Aspecto del producto y contenido del envase

Tegsedí es una solución inyectable, transparente, de incolora a amarillo pálido (pH 7,5 – 8,8) en una jeringa precargada.

Tegsedí se presenta en tamaños de envases de 1 o 4 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Akcea Therapeutics Ireland Ltd
Regus House,
Harcourt Centre, Harcourt Road
Dublin 2, Irlanda

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.