

Tegsedi[®]
(inotersena)

PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

Solução injetável

284 mg/1,5 mL

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento, mesmo que você já o tenha usado anteriormente.

**TEGSEDI
(inotersena)**

APRESENTAÇÕES

Tegsedi (inotersena) está disponível como solução de 284 mg/1,5 mL clara, incolor a levemente amarela para injeção de dose única em uma seringa preenchida com Dispositivo de Segurança (SSD). O produto está disponível em cartucho contendo 4 seringas preenchidas.

**USO SUBCUTÂNEO.
USO ADULTO**

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida contém 284 mg de inotersena em 1,5 mL como dose única.
Cada mL contém 189 mg de inotersena, equivalente a 200 mg de inotersena nonadecassódica.
Excipientes: água para injetáveis, ácido clorídrico (para ajuste de pH) e hidróxido de sódio (para ajuste de pH).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tegsedi (inotersena) é indicado para o tratamento da polineuropatia de estágio 1 ou 2 em pacientes adultos com amiloidose hereditária associada à transtirretina (PAF-TTR), para retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Visão Geral de Ensaios Clínicos

A eficácia de inotersena foi demonstrada em um estudo clínico multicêntrico, controlado por placebo, duplo-cego, randomizado em pacientes com PAF-TTR (NEURO-TTR ou CS2) e foi corroborado por um estudo aberto de extensão (CS3 ou estudo de extensão NEURO-TTR).

O estudo NEURO-TTR controlado por placebo, multicêntrico foi composto por 172 pacientes tratados com polineuropatia por TTR (PAF-TTR) em Estágio 1 ou Estágio 2 e avaliou a administração de 300 mg de inotersena como injeção subcutânea uma vez por semana, por 65 semanas de tratamento. Sessenta e dois por cento dos pacientes apresentaram cardiomiopatia por TTR (CAF-TTR) no período basal. Pacientes foram randomizados em uma proporção 2:1 para receber inotersena ou placebo. Os desfechos de eficácia primários foram a alteração a partir do período basal até a semana 66 na pontuação composta de mNIS+7 e na pontuação total do questionário Norfolk QoL-DN. Os desfechos primários foram também avaliados na Semana 35. Os pacientes foram estratificados por estágio da doença (Estágio 1 versus Estágio 2), mutação TTR (V30M versus não-V30M) e tratamento anterior com tafamidis ou diflunisal (sim versus não). Os dados demográficos do período basal e as características da doença foram geralmente bem equilibradas entre os grupos de tratamento (Tabela 1).

Tabela 1: Dados Demográficos Basais

	Placebo (N=60)	Inotersena (N=112)	Total (N=172)
Idade (anos), média (SD)	59,5 (14,05)	59,0 (12,53)	59,2 (13,04)
Homens, n (%)	41 (68,3)	77 (68,8)	118 (68,6)
Região, n (%)			
Europa	23 (38,3)	37 (33,0)	60 (34,9)
América do Norte	26 (43,3)	56 (50,0)	82 (47,7)
América do Sul/Australásia	11 (18,3)	19 (17,0)	30 (17,4)
mNIS+7, média (SD)	74,75 (39,003)	79,16 (36,958)	77,62 (37,629)
Norfolk QoL-DN, média (SD)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)	48,38 (27,165)
Estágio da doença			
Estágio 1	42 (70,0)	74 (66,1)	116 (67,4)
Estágio 2	18 (30,0)	38 (33,9)	56 (32,6)
mutação ¹ de V30M TTR			
Sim	33 (55,0)	56 (50,0)	89 (51,7)
Não	27 (45,0)	56 (50,0)	83 (48,3)
Tratamento anterior com tafamidis ou diflunisal ¹			
Sim	36 (60,0)	63 (56,3)	99 (57,6)
Não	24 (40,0)	49 (43,8)	73 (42,4)
CAF-TTR ² , n (%)	33 (55,0)	75 (66,4)	108 (62,4)
Duração da doença ³ PAF-TTR (meses) média (SD)	64,0 (52,34)	63,9 (53,16)	63,9 (52,72)
Duração da doença ³ CAF-TTR (meses) média (SD)	34,1 (29,33)	44,7 (58,00)	41,1 (50,23)

(1) Com base em banco de dados clínicos

(2) Pacientes no Grupo CM-Echo definidos como todos os pacientes com diagnóstico de CAF-TTR na entrada do estudo ou espessura da parede ventricular esquerda >1,3 cm no ecocardiograma sem histórico conhecido de hipertensão persistente

(3) Duração desde o início dos sintomas até a data do consentimento livre e esclarecido

Resposta Clínica

As alterações a partir do período basal nos dois desfechos primários (mNIS+7 e Norfolk QoL-DN) demonstraram benefícios estatisticamente significantes a favor do tratamento com inotersena na semana 35 e Semana 66.

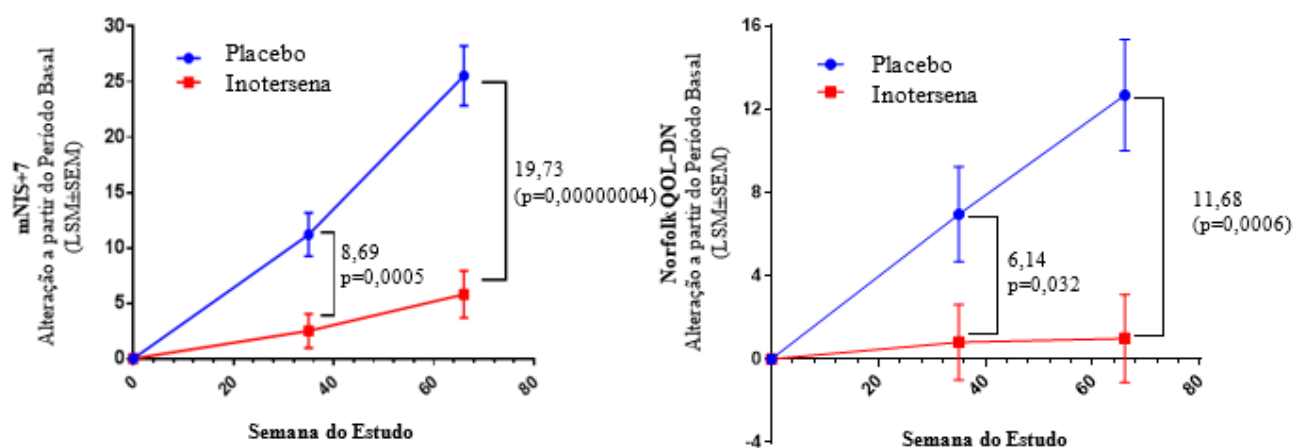


Figura 1: Análise do Desfecho Primário mNIS+7 e Norfolk QoL-DN

Os resultados nas diversas características da doença (mutação TTR (V30M, não-V30M), estágio da doença (Estágio 1, Estágio 2), tratamento anterior com tafamidis ou diflunisal (sim, não), presença de CAF-TTR (sim, não)) na semana 66 mostraram benefícios estatisticamente significativos em todos os subgrupos com base na pontuação composta de mNIS+7 e todos os subgrupos menos um (conjunto CM-Eco; p=0,067) com base na pontuação total de Norfolk QoL-DN (Tabela 2, Figura 1). Ademais, os resultados entre os componentes de mNIS+7 (Figura 2) e domínios da pontuação composta de Norfolk QoL-DN foram consistentes com a análise do desfecho primário, mostrando benefício nas neuropatias motora, sensorial e autonômica.

Tabela 2: Análise por Subgrupo de mNIS+7 e Norfolk QoL-DN

Subgrupo	Norfolk QoL-DN		mNIS+7	
	Mês 15 Alteração a partir do Período Basal (Diferença Inotersena – Placebo)		Mês 15 Alteração a partir do Período Basal (Diferença Inotersena – Placebo)	
V30M	-12,25 (4,700)	p=0,010	-18,86 (4,689)	p<0,001
Não-V30	-11,12 (4,918)	p=0,025	-21,27 (4,950)	p<0,001
Doença Estágio 1	-9,93 (4,169)	p=0,019	-14,20 (4,195)	p<0,001
Doença Estágio 2	-15,04 (5,623)	p=0,008	-29,12 (5,610)	p<0,001
Uso anterior de estabilizadores	-9,05 (4,62)	p=0,052	-20,02 (4,634)	p<0,001
Virgens de tratamento	-14,70 (4,935)	p=0,003	-20,84 (4,958)	p<0,001
Conjunto CM-Echo	-9,05 (4,266)	p=0,036	-17,17 (4,268)	p<0,001
Conjunto Não-CM-Echo	-16,35 (5,530)	p=0,004	-25,18 (5,497)	p<0,001

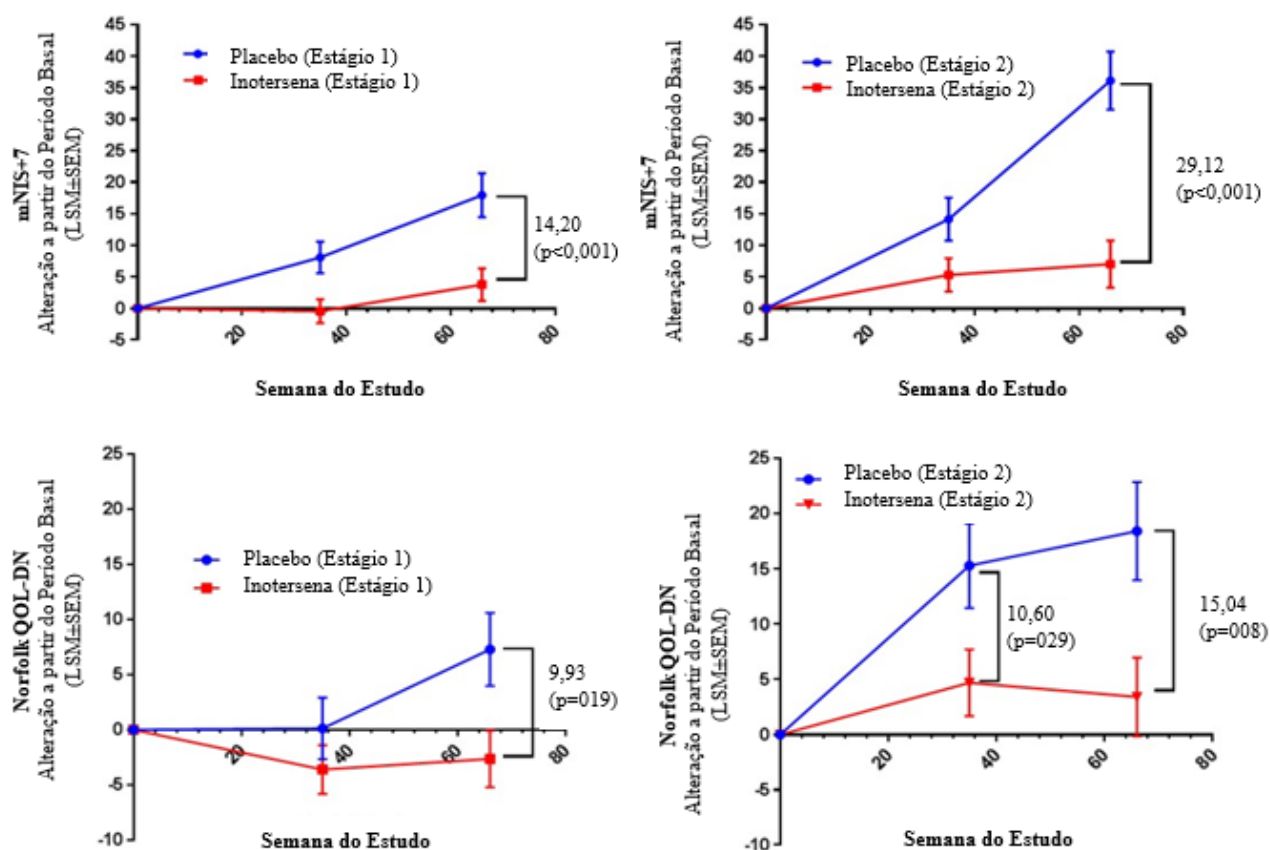


Figura 2: Resultados de mNIS+7 e Norfolk QoL-DN em Pacientes em Estágio 1 (painéis à esquerda) e Estágio 2 (painéis à direita)

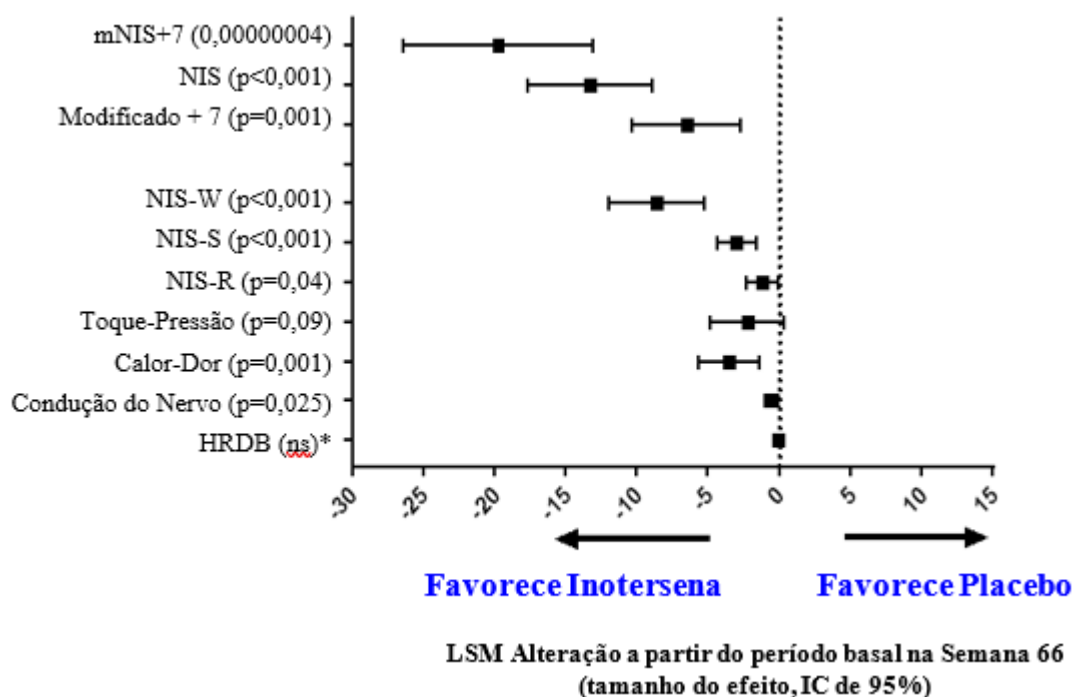


Figura 3: Diferença na Alteração Média dos Quadrados Mínimos (LSM) a partir do Período Basal entre os Grupos de Tratamento em mNIS+7 e Componentes

Progressão da doença foi avaliada em 36,5% dos pacientes tratados com inotersena como evidência pela progressão zero no mNIS+7. Em 50% dos pacientes tratados com inotersena houve progressão zero em Norfolk QoL-DN (Tabela 3). Além disso, uma análise respondente de mNIS+7 usando limiares que variam de 0 a 30 pontos em aumento a partir do período basal (usando conjunto de análise completo), mostrou que o grupo de inotersena apresentou aproximadamente uma taxa de resposta 2x maior do que no grupo de placebo em cada limiar testado, demonstrando consistência na resposta (Figura 3). Um respondente foi definido como indivíduo que apresentou uma alteração a partir do período basal que foi menor ou igual ao valor do limiar.

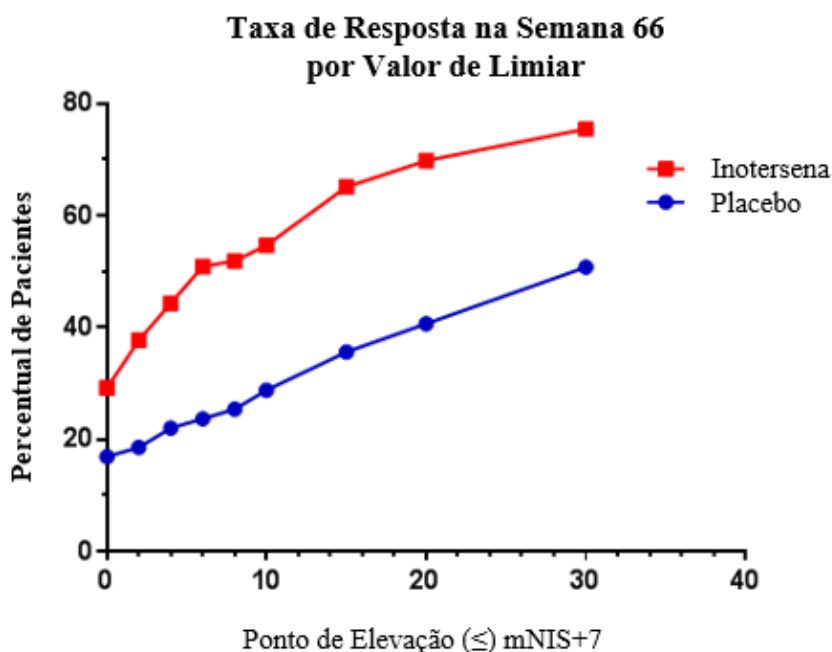


Figura 4: Taxa de Resposta de mNIS+7 na Semana 66 por Valor de Limiar.

Todos os pacientes com pelo menos uma avaliação de eficácia após o período basal. Um respondente foi definido como indivíduo que apresentou uma alteração do período basal que foi menor ou igual ao valor do limiar. Significância estatística a favor de inotersena foi demonstrada em todos os limiares acima de uma alteração de 0 pontos.

Tabela 3: Número e Percentual de Pacientes sem Progressão da Doença em 15 meses

Grupo de Tratamento ¹	Norfolk QoL-DN	mNIS+7
	Sem Progressão da Doença ² (Alteração na Semana 66 a partir do período basal)	Sem Progressão da Doença ² (Alteração na Semana 66 a partir do período basal)
Placebo	14 (26,9%)	10 (19,2%)
Inotersena	42 (50%) p=0,008	31 (36,5%) p=0,032

¹ Todos os pacientes com valores não omitidos na avaliação de eficácia do período basal e da Semana 66. Placebo n=52, Inotersena n=85 para mNIS+7 e n=84 para Norfolk QoL-DN

² Alteração a partir do período basal até Semana 66 foi menor ou igual a zero.

Os resultados do estudo controlado NEURO-TTR foram corroborados pelo estudo aberto de extensão NEURO-TTR conduzidos em pacientes que concluíram o NEURO-TTR. No estudo de extensão, os pacientes que receberam tratamento precoce (grupo de inotersena no NEURO-TTR) ou tratamento posterior (grupo de placebo no NEURO-TTR) se beneficiaram do tratamento com inotersena conforme demonstrado por uma taxa mais baixa de progressão em comparação com a taxa de progressão do grupo placebo no NEURO-TTR. Entretanto, pacientes com tratamento posterior continuaram a apresentar uma doença mais grave no estudo de extensão em comparação àqueles com tratamento precoce com inotersena, demonstrando benefício superior com tratamento precoce que persistiu com o tempo (Tabela 5).

Tabela 5. Total dos Escores mNIS + 7 e Norfolk QoL-DN em tratamento (Análise completa do CS3)

	Placebo-Inotersena (N=50)	Inotersena-inotersena (N=81)
Composição do escore mNIS+7 em tratamento		
Valor absoluto no período basal do CS2, n	50	81
Média (DP)	74,41 (40,113)	81,76 (37,972)
Mediana (P25, P75)	76,46 (40,17; 106,28)	77,45 (51,92; 109,20)
Min, Max	13,2; 156,7	11,2; 174,7
Valor absoluto no período basal do CS3, n	49	80
Média (DP)	98,66 (51,123)	85,82 (41,065)
Mediana (P25, P75)	114,52 (43,12; 147,41)	79,23 (50,02; 115,84)
Min, Max	3,8; 167,3	2,8; 178,1
Semana 78 do CS3, Alteração no período basal do CS2, n	31	66
Média (DP)	33,11 (28,915)	10,11 (18,204)
Mediana (P25, P75)	28,88 (10,24; 51,98)	5,91 (-2,22; 20,96)
Min, Max	-7,9; 113,5	-19,9; 70,0
Semana 78 do CS3, Alteração no período basal do CS3, n	30	66
Média (DP)	4,78 (15,977)	7,76 (14,714)
Mediana (P25, P75)	2,46 (-5,61; 8,11)	3,86 (-2,75; 17,75)
Min, Max	-14,6; 61,8	-17,3; 58,8
Composição do escore Norfolk QoL-DN em tratamento		
Valor absoluto no período basal do CS2, n	50	80
Média (DP)	49,04 (26,871)	49,27 (26,964)
Mediana (P25, P75)	49,56 (31,00; 70,00)	49,50 (26,00; 70,00)
Min, Max	-1,0; 111,0	4,0; 127,0
Valor absoluto no período basal do CS3, n	49	78
Média (DP)	60,12 (31,963)	48,18 (29,161)
Mediana (P25, P75)	64,00 (41,00; 78,00)	41,00 (24,00; 67,00)
Min, Max	2,0; 117,0	4,0; 124,0

Semana 78 do CS3, Alteração no período basal do CS2, n	34	71
Média (DP)	15,22 (24,024)	3,76 (20,832)
Mediana (P25, P75)	16,00 (2,33; 30,00)	3,00 (-7,00; 13,00)
Min, Max	-59,0; 66,9	-54,0; 60,0
Semana 78 do CS3, Alteração no período basal do CS3, n	33	71
Média (SD)	1,37 (15,783)	5,21 (16,262)
Mediana (P25, P75)	2,00 (-9,00; 12,00)	5,00 (-5,00; 15,00)
Min, Max	-29,0; 35,0	-33,0; 58,0

Os achados gerais do estudo controlado NEURO-TTR e do estudo de extensão NEURO-TTR corroboraram a eficácia de inotersena em toda a gama de pacientes com PAF-TTR, e suportam o início precoce do tratamento com inotersena.

Um período de ataque com 3 doses de TEGSEDI ou placebo na primeira semana de tratamento foi incluído no ensaio clínico NEURO-TTR. Os indivíduos inscritos no NEURO-TTR entraram em um estudo de acompanhamento em que todos os pacientes que tinham recebido placebo no estudo NEURO-TTR passaram a receber TEGSEDI. Não houve período de ataque durante a primeira semana no estudo de acompanhamento. Uma comparação do efeito do tratamento na redução dos níveis de TTR, mNIS+7 e Norfolk-QoL-DN entre os dois estudos revelou que um período de ataque não é necessário para velocidade de início do efeito, tampouco para a magnitude do efeito do TEGSEDI.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BENSON, Merrill D. et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, v. 379, n. 1, p. 22-31, 2018.

Thomas H. Brannagan1 et al. Long-term efficacy and safety of inotersen for hereditary transthyretin amyloidosis: NEURO-TTR open-label extension 3-year update. *Journal of Neurology* 269:6416–6427, 2022.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos para o sistema nervoso, código ATC: N07XX15.

Propriedades Farmacodinâmicas

Efeitos farmacodinâmicos

Inotersena demonstrou atividade potente em reduzir os níveis de RNAm TTR em hepatócitos de humanos e macacos cynomolgus. Estudos farmacológicos em animais conduzidos com inotersena em macacos cynomolgus e camundongos com TTR transgênico humano demonstraram reduções robustas e reprodutivas nos níveis de RNAm TTR hepático do tipo selvagem e mutante, os quais estavam acompanhados de reduções igualmente robustas e significativas nos níveis de proteína plasmática de TTR.

No estudo pivotal NEURO-TTR, no grupo de tratamento com inotersena foi observada redução robusta nos níveis de TTR circulante durante o período de 15 meses de tratamento, com alterações percentuais médias a partir do nível basal no TTR sérico variando de 68,41% a 74,03% (intervalo mediano: 74,64% a 78,98%) da Semana 13 até Semana 65 (Figura 5). No grupo placebo, a concentração média de TTR sérico reduziu até 8,50% na Semana 3 e permaneceu constante durante o período de tratamento.

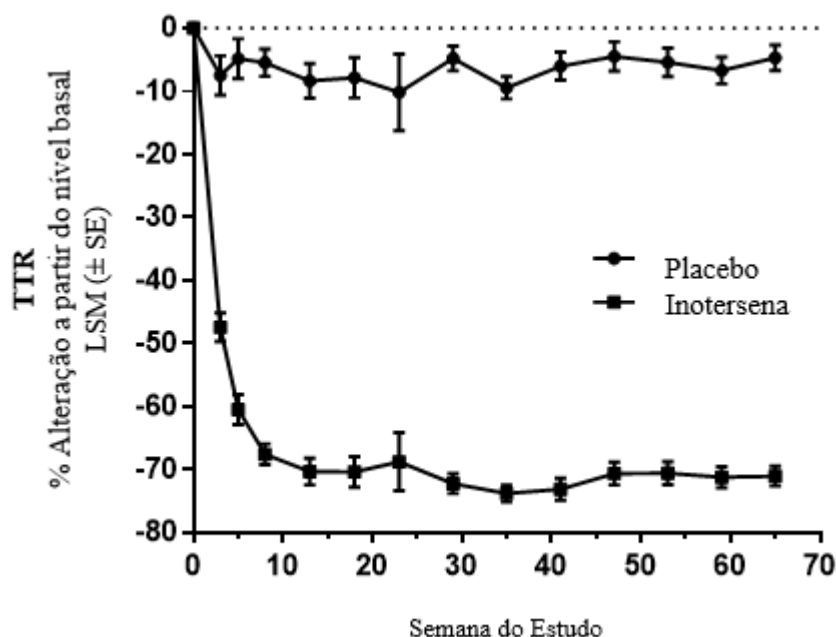


Figura 5: Alteração Percentual a Partir do Nível Basal no TTR sérico ao Longo do Tempo

Quando as doses de ataque foram omitidas (como no estudo aberto de extensão NEURO-TTR, inotersena mostrou rápido início de ação com redução significativa (47,5%) dos níveis de TTR ao final de 7 semanas após o início do tratamento, o primeiro período no qual os níveis de TTR foram medidos.

Efeitos ECG Cardíacos

Em geral, não houve alterações clinicamente significativas nos parâmetros de ECG em indivíduos que receberam inotersena ou placebo. Não foi observada nenhuma correlação positiva entre os intervalos QTcF corrigidos para o período basal e placebo no período correspondente (Δ QTcF e $\Delta\Delta$ QTcF) nas concentrações plasmáticas de inotersena. Portanto, inotersena não prolonga o intervalo QTc.

Mecanismo de Ação

Inotersena é um oligonucleotídeo *antisense* fosforotioato (ASO) 2'-O-(2-metoxietila) (2'-MOE) inibidor da molecular alvo transtirretina (TTR). A ligação seletiva de inotersena ao mRNA TTR causa degradação do RNAm TTR tanto mutante, quanto do tipo selvagem (normal). A degradação do mRNA TTR impede a síntese de TTR no fígado, resultando em reduções significativas nos níveis de proteína TTR mutada e do tipo selvagem secretada pelo fígado na circulação. Essa produção reduzida do fígado foi associada com um melhor resultado para doença ATTR ao reduzir a formação de depósitos fibrilares amiloides TTR.

Inotersena demonstrou atividade potente em reduzir níveis de mRNA TTR em hepatócitos de macacos cynomolgus e humanos. Estudos de farmacologia em animais conduzidos com inotersena em macacos cynomolgus e camundongos com TTR transgênico humano demonstraram reduções robustas e reprodutíveis nos níveis de mRNA TTR hepático do tipo selvagem e mutante, os quais estavam acompanhados de reduções igualmente robustas e significativas nos níveis de proteína TTR plasmática.

Farmacocinética

A farmacocinética de dose única e dose múltipla de inotersena em voluntários saudáveis e em pacientes com amiloidose hereditária associada à transtirretina mostrou que a exposição plasmática de inotersena aumenta com a elevação da dose na faixa de 50 mg a 400 mg.

Absorção

Após a administração subcutânea, inotersena é absorvido rapidamente na circulação sistêmica de maneira dependente da dose com o tempo mediano até concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) de inotersena tipicamente alcançadas dentro de 2 a 4 horas.

Distribuição

Inotersena possui alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas (>94%) e a ligação de fração é independente da concentração do medicamento. Inotersena rapidamente se distribui amplamente a tecidos com as mais altas concentrações observadas nos rins e no fígado e não ultrapassa a barreira hematoencefálica com base em estudos animais (camundongo, rato e macacos). O volume aparente de distribuição de inotersena em estado de equilíbrio é de 293 L em pacientes com amiloidose hereditária associada à transtirretina.

Metabolismo e eliminação

Inotersena não é um substrato para o metabolismo de CYP450 e é metabolizado em tecidos por endonucleases para formar oligonucleotídeos inativos mais curtos que são substratos para metabolismo adicional por exonucleases. Inotersena inalterado é o componente circulante predominante.

A eliminação de inotersena envolve tanto metabolismo em tecidos quanto excreção na urina. Inotersena e seus metabólitos de oligonucleotídeo mais curtos são excretados na urina humana. A recuperação urinária da molécula principal é limitada com menos de 1% dentro de 24 horas após a dose. Após administração subcutânea, a meia-vida de eliminação para inotersena é de aproximadamente 1 mês.

Populações Especiais

Comprometimento Renal

Uma análise farmacocinética da população sugere que comprometimento renal leve e moderado não possuem efeito clinicamente relevante na exposição sistêmica à inotersena. Nenhum dado está disponível sobre pacientes com comprometimento renal grave.

Comprometimento Hepático

A farmacocinética de inotersena em pacientes com comprometimento hepático é desconhecida.

Idade, Sexo, Peso e Raça

Com base na análise farmacocinética da população, idade, peso, sexo e raça não possuem efeitos clinicamente relevantes na exposição à inotersena.

Estudos sobre Interação Medicamentosa

Estudos *in vitro* indicam que inotersena não é inibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, ou CYP3A4 ou indutor de CYP1A2, CYP2B6, ou CYP3A4.

Estudos *in vitro* sugerem que inotersena não é um substrato ou inibidor de glicoproteína-P (P-gp), proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP), peptídeos transportadores de ânion orgânico (OATP1B1, OATP1B3), bomba de exportação de sais biliares (BSEP), transportadores de cátion orgânico (OCT1, OCT2) ou transportadores de ânion orgânico (OAT1, OAT3).

O efeito de medicações concomitantes comumente usadas, incluindo diuréticos, antitrombóticos e analgésicos não-AINE, foi avaliado por análise farmacocinética da população e nenhuma das medicações concomitantes avaliadas mostrou qualquer efeito clinicamente relevante na depuração de inotersena [consulte a seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS].

Formação de Anticorpos Anti-Inotersena que Afetam a Farmacocinética

A formação de anticorpos de ligação ao inotersena pareceu elevar a C_{vale} sem afetar C_{max} , AUC e meia-vida

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes listados na seção COMPOSIÇÃO.

- Contagem de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ antes do tratamento.
- Relação proteína/creatinina na urina (UPCR) $\geq 113 \text{ mg/mmol}$ (1 g/g) antes do tratamento
- Taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) $< 45 \text{ mL/min/1,73m}^2$.
- Insuficiência hepática grave.

Categoria de risco de gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Contagem de plaquetas, taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) e razão proteína-creatinina urinária (UPCR) devem ser mensuradas antes do tratamento com inotersena e como acompanhamento após seu início. O tratamento não deve ser iniciado se não houver possibilidade de adesão a uma rotina de monitoramento dos parâmetros sanguíneos e renais.

Os níveis de vitamina A do plasma (retinol) abaixo do limite inferior do normal devem ser corrigidos e quaisquer sintomas e sinais oculares de deficiência da vitamina A devem ser resolvidos antes de iniciar inotersena.

Trombocitopenia

Inotersena está associada com reduções na contagem de plaquetas, o que pode resultar em trombocitopenia, a qualquer momento durante o tratamento (consulte seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

A contagem de plaquetas deve ser monitorada a cada 2 semanas durante todo o período do tratamento com inotersena e por 8 semanas após a descontinuação do tratamento. As recomendações para ajustes à frequência de monitoramento e dosagem de inotersena estão especificadas na seção 8 POSOLOGIA E MODO DE USAR.

A contagem de plaquetas não-interpretável pode ocorrer devido a uma reação entre os anticorpos antiplaquetários e o ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTA). Nesses casos, é necessário repetir o monitoramento.

Administre com cuidado agentes antitrombóticos, antiplaquetários e medicações que possam reduzir a contagem de plaquetas (veja seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Pacientes devem ser instruídos a relatarem ao médico imediatamente caso apresentem quaisquer sinais incomuns ou prolongados de sangramento (por exemplo, petéquias, hematoma espontâneo, sangramento subconjuntival, sangramento das gengivas, epistaxe (sangramento no nariz), hematúria ou melena (sangue nas fezes), sangramento no branco dos olhos, etc.) ou rigidez cervical ou dor de cabeça grave atípica, pois esses sintomas podem ser causados por hemorragia cerebral.

Glomerulonefrite/insuficiência renal

Glomerulonefrite ocorreu em pacientes tratados com inotersena (consulte seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Um paciente no estudo NEURO-TTR que desenvolveu glomerulonefrite e não recebeu tratamento imunossupressor permaneceu dependente de diálise. Isso ocorreu antes da implementação de monitoramento renal rigoroso no ensaio clínico. A redução de função renal também foi observada em vários indivíduos sem sinais de glomerulonefrite.

UPCR e eTFG deve ser monitorada durante tratamento com inotersena a cada 3 meses ou mais frequentemente, conforme indicação clínica, com base na história de doença renal crônica e/ou amiloidose renal. UPCR e eTFG devem ser monitorados por 8 semanas após a descontinuação do tratamento. Pacientes com UPCR maior ou igual a duas vezes o limite superior normal, ou eTFG $< 60 \text{ mL/min}$, confirmado por repetição de testes e na ausência de uma explicação alternativa, devem ser monitorados a cada 4 semanas.

No caso de uma diminuição na eTFG $> 30\%$, na ausência de uma explicação alternativa, a interrupção da administração de inotersena deve ser considerada, enquanto se aguarda uma avaliação mais aprofundada da causa.

No caso de UPCR $\geq 2 \text{ g/g}$ (226 mg/mmol), confirmado por repetição de testes, a administração de inotersena deve ser pausada, enquanto são realizadas outras avaliações para glomerulonefrite aguda. Se glomerulonefrite for excluída, a administração pode ser retomada se clinicamente indicado e após melhora da função renal.

No caso de suspeita de glomerulonefrite, suspender inotersena imediatamente e consultar um nefrologista. O início precoce de terapia com imunossupressores deve ser considerado se o diagnóstico for confirmado.

Tenha cuidado com medicamentos nefrotóxicos e outros medicamentos que podem comprometer a função renal (veja seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Necessidade de Suplementação de Vitamina A

Com base no mecanismo de ação de inotersena, espera-se que os níveis de retinol no plasma estejam abaixo do limite inferior normal em pacientes tratados com inotersena.

Níveis plasmáticos de vitamina A (retinol) abaixo do limite inferior normal devem ser corrigidos e quaisquer sintomas oculares, ou sinais de deficiência de vitamina A, devem ser solucionados antes do início da administração de inotersena.

Pacientes que fazem uso de inotersena devem utilizar suplementação oral da dose diária recomendada de vitamina A (aproximadamente 3000 UI de vitamina A por dia) para reduzir o potencial de risco de toxicidade ocular devido a deficiência de vitamina A. Proceder com a suplementação de vitamina A durante todo o tratamento.

Suplementação de vitamina A adicional superior à dose diária recomendada não deve ser administrada para corrigir este quadro. Encaminhamento para uma avaliação oftalmológica é recomendado se os pacientes desenvolverem sintomas oculares consistentes com deficiência de vitamina A incluindo: visão noturna reduzida ou cegueira noturna, xerofthalmia persistente, inflamação ocular, inflamação ou ulceração da córnea, espessamento da córnea, perfuração da córnea.

Durante os primeiros 60 dias da gestação, tanto os níveis elevados como os níveis baixos de vitamina A podem estar associados a um risco acrescido de malformações fetais. Por conseguinte, qualquer hipótese de gravidez deve ser excluída antes do início do tratamento e as mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos efetivos (ver seção abaixo Fertilidade, gravidez e lactação). Se uma mulher pretende engravidar, inotersena e a suplementação de vitamina A devem ser descontinuados e os níveis plasmáticos de vitamina A devem ser monitorados e devem ter retornado ao normal antes das tentativas de concepção.

No caso de uma gravidez não planejada, inotersena deve ser descontinuada. Devido à longa meia-vida de inotersena (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS), a carência de vitamina A pode até se desenvolver após a interrupção do tratamento. Não há recomendações sobre a continuação ou descontinuação da suplementação de vitamina A durante o primeiro trimestre de uma gravidez não planejada. Se a suplementação da vitamina A for continuada, a dose diária não deve exceder as 3.000 UI por dia, devido à falta de dados que sustentem doses mais elevadas. Posteriormente, a suplementação de vitamina A com 3.000 UI por dia deve ser retomada no segundo e terceiro trimestres, se os níveis plasmáticos de retinol ainda não tiverem retornado ao normal, devido ao risco acrescido de deficiência de vitamina A no terceiro trimestre.

Desconhece-se se a suplementação de vitamina A na gravidez será suficiente para evitar uma deficiência de vitamina A, se a grávida continuar a receber inotersena. Contudo, aumentar a suplementação de vitamina A para uma dose superior a 3000 UI por dia, durante a gravidez, dificilmente corrigirá os níveis plasmáticos de retinol, devido ao mecanismo de ação de inotersena, e pode ser nocivo para a mãe e para o feto.

Monitoramento do fígado e lesão hepática induzida por medicamento

Transaminases elevadas ocorrem comumente em pacientes tratados com inotersena. Casos graves de lesão hepática induzida por medicamento (DILI) também foram relatados, incluindo casos com início prolongado (até 1 ano). A função hepática deve ser avaliada antes do tratamento com inotersena ser iniciado. As enzimas hepáticas devem ser mensuradas 4 meses após o início do tratamento com inotersena e anualmente a partir de então ou com maior frequência, conforme clinicamente indicado (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). A avaliação clínica imediata e a mensuração dos testes de função hepática devem ser realizadas em pacientes que relatam sintomas que podem indicar lesão hepática, incluindo fadiga, anorexia, desconforto abdominal superior direito, urina escura ou icterícia. Se houver suspeita de que um paciente desenvolveu lesão hepática induzida por inotersena, inotersena deve ser descontinuada permanentemente.

Inotersena não deve ser utilizada em pacientes com insuficiência hepática grave.

Populações Especiais

Uso Pediátrico

A segurança e eficácia de inotersena não foi estabelecida em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos de idade com amiloidose hereditária associada à transtirretina.

Uso Geriátrico

Estudos clínicos de inotersena incluíram 74 pacientes (43%) com 65 anos ou mais. Nenhuma diferença geral na segurança, farmacocinética ou eficácia foi observada entre esses pacientes e mais novos.

Comprometimento Renal

Uma análise farmacocinética populacional sugere que a insuficiência renal leve e moderada não tem efeito clinicamente relevante na exposição sistêmica de inotersena. Nenhum dado está disponível para pacientes com comprometimento renal grave.

Glomerulonefrite ocorreu em pacientes tratados com inotersena. Se a glomerulonefrite aguda for confirmada, deve ser considerada a descontinuação permanente do tratamento.

Comprometimento Hepático

Inotersena não foi avaliada em pacientes com comprometimento hepático conhecido.

Pacientes com transplante hepático prévio ao tratamento com inotersena

Casos de rejeição de transplante de fígado foram relatados em pacientes tratados com inotersena.

Inotersena não foi avaliada em pacientes com transplante prévio de fígado nos estudos clínicos. Em um programa de acesso expandido, a rejeição reversível foi identificada em pacientes que tiveram transplante hepático prévio e estavam sendo tratados com inotersena para doença PAF-TTR progressiva. O benefício do tratamento com inotersena versus o risco de possível rejeição hepática deve ser considerado nestes pacientes e os pacientes com transplante hepático prévio ao tratamento devem ser monitorados para sinais e sintomas de rejeição do transplante durante o tratamento com inotersena. Nesses pacientes, os testes de função hepática devem ser realizados mensalmente. O tratamento com inotersena deve ser descontinuado em pacientes com transplante prévio de fígado que desenvolvam sinais de rejeição de transplante

Pacientes submetidos a transplante hepático durante o tratamento com inotersena

Inotersena não foi avaliada em pacientes submetidos a transplante hepático. Recomenda-se, portanto, que o tratamento com inotersena seja descontinuado em indivíduos submetidos a transplante hepático.

Fertilidade, gravidez e lactação

Mulheres com potencial para engravidar

Inotersena reduzirá os níveis plasmáticos de vitamina A, que é crucial para o desenvolvimento fetal normal. Não se sabe se a suplementação de vitamina A será suficiente para reduzir o risco para o feto (ver seção Necessidade de Suplementação de Vitamina A acima). Por este motivo, deve ser excluída a hipótese de gravidez antes do início da terapia com inotersena e as mulheres em idade fértil devem utilizar contraceptivos efetivos.

Gravidez

Não existem dados ou dados limitados sobre o uso de inotersena em mulheres grávidas. Estudos animais são insuficientes a respeito da toxicidade reprodutiva (consulte seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Devido ao potencial risco teratogênico decorrente de níveis desequilibrados de vitamina A, inotersena não deve ser usada durante a gravidez. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com inotersena e até que os níveis de vitamina A sejam normalizados após a interrupção do tratamento.

Amamentação

É desconhecido se inotersena/metabólitos são excretados no leite humano. Dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de metabólitos de inotersena no leite (para detalhes consulte seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Um risco à criança em amamentação não pode ser excluído.

A decisão deve ser tomada em relação a descontinuar a amamentação ou descontinuar/se abster da terapia com inotersena, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mãe.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Fertilidade

Não há informação disponível sobre os efeitos de inotersena na fertilidade humana. Estudos animais não mostraram efeitos observáveis em homens e mulheres quanto a fertilidade.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Inotersena apresenta nenhuma ou influência insignificante na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Abuso e dependência

Inotersena não é conhecida por apresentar atributos que tornam possível uma overdose intencional, abuso ou uso ilegal. Portanto, nenhum potencial para uso indevido para fins ilegais é previsto.

Segurança não clínica

Toxicologia

Contagem reduzida de plaquetas foi observada em macacos após aproximadamente 13 semanas ou mais de tratamento com doses de inotersena de 6 a 20 mg/kg/semana. Essas reduções na contagem de plaquetas foram observadas em 5 dos 46 macacos e foram graves em 2 dos 5 macacos em ≥ 10 mg/kg/semana (contagem de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$). Contagem baixa de plaquetas foi associada com aumento de sangramento ou hematoma em macacos com a menor contagem de plaquetas. Contagens de plaquetas se recuperaram após descontinuação do tratamento, mas as plaquetas se reduziram novamente quando o tratamento foi reiniciado e esses dois macacos com contagem reduzida de plaquetas grave não puderam continuar o tratamento. O efeito foi atribuído ao consumo periférico elevado provavelmente devido ao aumento do sequestro de plaquetas no baço e no fígado; não havia evidência de toxicidade na medula óssea ou trombose.

Os principais órgãos-alvo para alterações histológicas relacionadas a exposição a inotersena são os rins e o fígado. Esses órgãos representam a maior distribuição do composto, e mostram microscópicas alterações refletivas da captação celular em macrófagos. O efeito mais comum de inotersena foram alterações inflamatórias em vários órgãos em camundongos, ratos e macacos. Isso inclui infiltrados celulares mononucleares e aumentos nos pesos dos órgãos linfoides, associados com aumentos nas citocinas do plasma, quimiocinas e/ou IgG e IgM séricos. Camundongos são considerados supersensíveis aos efeitos inflamatórios de inotersena em comparação com humanos.

Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade

Carcinogenicidade

Em um estudo de carcinogenicidade subcutânea em camundongos transgênicos rasH2, inotersena foi administrado por 6 meses em dose de 10, 30 e 80 mg/kg/semana. Não houve potencial carcinogênico para inotersena após 26 semanas de tratamento.

A administração subcutânea de inotersena por até 94 semanas em doses de 0,5, 2 e 6 mg/kg/semana não produziu nenhuma evidência definitiva de um potencial carcinogênico inerente em ratos Sprague-Dawley, já que o único achado neoplásico digno de nota foi uma incidência relacionada à dose de fibrossarcoma pleomórfico subcutâneo e fibrossarcoma subcutâneo (tipo monomórfico) na dose de 2 e 6 mg/kg/semana no local da injeção ou nas regiões do local da injeção.

Genotoxicidade

Inotersena não exibiu potencial genotóxico em uma bateria de estudos, incluindo ensaio in vitro de Mutação Reversa Bacteriana (Ames), um ensaio citogenético in vitro usando células pulmonares de hamster chinês (CHL) e um ensaio de micronúcleos in vivo em camundongos.

Toxicologia Reprodutiva

A barreira placentária é impermeável aos oligonucleotídeos antisense como o inotersena, por causa de seu tamanho, carga molecular, solubilidade em água e alta ligação de proteína plasmática. Dessa forma, não foi detectado inotersena no tecido fetal em estudos animais. Nos estudos animais de toxicidade de desenvolvimento e reprodutividade, nas doses que excederam a dose equivalente humana máxima recomendada, não houve efeito na organogênese.

Um estudo do desenvolvimento pós e pré-natal em camundongos fêmeas prenhas/lactantes conduzido para avaliar o potencial dos efeitos adversos da administração subcutânea de inotersena desde o dia 6 da gestação até dia 20 da lactação, desenvolvimento do feto e desenvolvimento da prole após a exposição da fêmea, desde a fecundação até parto, mostrou que as concentrações de inotersena no leite materno eram baixas em comparação com concentrações no fígado

(em doses subcutâneas de até 80 mg/kg/semana). Devido à baixa biodisponibilidade oral de inotersena, é considerado improvável que essas concentrações baixas no leite resultem em exposição sistêmica pela amamentação.

Inotersena não apresentou efeitos na fertilidade em camundongos com doses até 87,5 mg/kg/semana.

Incompatibilidades

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos *in vitro* foram conduzidos para avaliar o potencial de inotersena de interagir com medicações usadas concomitantemente por meio da inibição ou indução do citocromo P450 (CYP) ou inibição de transportadores. Esses estudos indicaram ausência de potencial de interação e, portanto, estudos clínicos formais de interação medicamentosa não foram conduzidos.

O efeito de medicações concomitantes comumente usadas, incluindo diuréticos, antitrombóticos e analgésicos não-AINE, foi avaliado por análise farmacocinética da população e nenhuma das medicações concomitantes avaliadas mostrou qualquer efeito clinicamente significativo na depuração de inotersena.

Recomenda-se precaução com medicamentos antitrombóticos, antiagregantes plaquetários e medicamentos que possam reduzir a contagem de plaquetas, por exemplo, ácido acetilsalicílico e outros AINEs, clopidogrel, varfarina, heparina, heparinas de baixo peso molecular, inibidores do Fator Xa, como o rivaroxabana e o apixabana, e inibidores de trombina como a dabigatrana (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Recomenda-se precaução na utilização concomitante de medicamentos nefrotóxicos e outros medicamentos que possam prejudicar a função renal, tais como sulfonamidas, antagonistas da aldosterona, anilidas, AINEs, alcaloides naturais do ópio e outros opióides (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Embora a análise de farmacocinética da população não tenha identificado efeitos clinicamente relevantes de alguns medicamentos nefrotóxicos na depuração de inotersena ou no potencial efeito sobre a função renal, não foi realizada uma avaliação sistemática da co-administração de inotersena e medicamentos potencialmente nefrotóxicos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados especiais para armazenamento

Armazenar refrigerado entre 2° e 8°C na embalagem original. Não congelar. Tegsedi pode ser armazenado em temperatura ambiente (de 15°C até 30°C) na embalagem original por até 6 semanas; se não utilizado dentro de 6 semanas, descartar o produto.

Proteger Tegsedi da incidência direta da luz e não expor o produto a temperaturas acima de 30°C.

Prazo de validade

60 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

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

Características do medicamento

Tegsedi está disponível como solução de 284 mg/1,5ml clara, incolor a levemente amarela para injeção de dose única em uma seringa preenchida com Dispositivo de Segurança (SSD).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado e permanecer sob supervisão de um médico experiente no tratamento de pacientes com amiloidose hereditária associada à transtirretina.

Posologia

A dose recomendada de inotersena é 284 mg por injeção subcutânea. As doses devem ser administradas uma vez por semana. Para consistência de dosagem, pacientes devem ser instruídos a aplicarem a injeção no mesmo dia da semana, toda semana. O tratamento deve continuar enquanto um benefício clínico for observado ou até que o tratamento não seja mais tolerado pelo paciente.

Se a dose de inotersena for esquecida, então a próxima dose deve ser administrada assim que possível, a menos que a próxima dose programada seja em dois dias, nesse caso a dose perdida não deve ser aplicada e a dose seguinte deve seguir conforme planejado.

Pacientes que estão tomando inotersena devem receber suplementação oral da dose diária recomendada (DDR) de vitamina A (aproximadamente 3000 UI de vitamina A por dia) durante o tratamento (consulte seção 5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Contagem de plaquetas reduzida

Inotersena está associada com reduções na contagem de plaquetas, o que pode resultar em trombocitopenia. A dosagem deve ser ajustada de acordo com os valores laboratoriais abaixo:

Tabela 5: Recomendações de tratamento e monitoramento de inotersena quanto a contagem de plaquetas

Contagem de Plaquetas ($\times 10^9/L$)	Frequência de Monitoramento	Dosagem
> 100	A cada 2 semanas	Dosagem semanal deve continuar.
≥ 75 a < 100*	Toda semana	A frequência da dosagem deve ser reduzida para 284 mg a cada 2 semanas.
< 75*	Duas vezes por semana até 3 valores sucessivos acima de 75 e então monitoramento semanal.	A dosagem deve ser pausada até 3 valores sucessivos > 100. Ao reiniciar o tratamento, a frequência da dose deve ser reduzida para 284 mg a cada 2 semanas.
< 50 [‡]	Duas vezes por semana até 3 valores sucessivos acima de 75 e então monitoramento semanal. Considerar monitoramento mais frequente se fatores de risco adicionais para sangramento estiverem presentes.	A dosagem deve ser pausada até 3 valores sucessivos > 100. Ao reiniciar o tratamento, a frequência da dose deve ser reduzida para 284 mg a cada 2 semanas. Considerar corticosteroides se fatores de risco adicionais para sangramento estiverem presentes.
< 25 [‡]	Diariamente até 2 valores sucessivos acima de 25. Então monitorar duas vezes por semana até 3 valores sucessivos acima de 75. Então monitorar até a estabilidade.	Tratamento deve ser descontinuado. Recomenda-se corticosteroides.

* Se o teste subsequente confirmar o resultado do teste inicial, ajustar a frequência de monitoramento e dosagem conforme recomendado na tabela.

[‡] Fatores de risco adicionais para sangramento incluem idade >60 anos, administração de anticoagulantes ou antiplaquetários, e/ou histórico anterior de eventos de sangramento grave.

† É fortemente recomendado que, a menos que corticosteroides sejam contraindicados, o paciente receba terapia com glicocorticoide para reverter a redução das plaquetas. Pacientes que descontinuarem a terapia com inotersena devido a contagens de plaquetas abaixo de $25 \times 10^9/L$ não devem reiniciar o tratamento.

Modo de usar

Instruções de uso

Inotersena é somente para injeção subcutânea.

A primeira injeção administrada pelo paciente ou cuidador deve ser realizada sob orientação de um profissional da área da saúde adequadamente qualificado. Pacientes e/ou cuidadores devem ser treinados na administração subcutânea de Inotersena de acordo com a bula do paciente.

Locais para injeção incluem abdômen, região superior da coxa ou na área externa do braço. É importante rotacionar os locais para injeção. Se injetada no braço, a injeção deve ser administrada por outra pessoa. A injeção deve ser evitada na região da cintura e em outros locais em que roupas podem encostar ou pressionar. Inotersena não deve ser aplicado em áreas que apresentam lesões ou doenças de pele. Locais com tatuagens ou cicatrizes também devem ser evitados.

A seringa preenchida por inotersena deve atingir temperatura ambiente antes da aplicação. Deve ser removida do refrigerador (2° a $8^\circ C$) pelo menos 30 minutos antes do uso. Outros métodos de aquecimento não devem ser utilizados.

Precauções especiais para descarte e manuseio

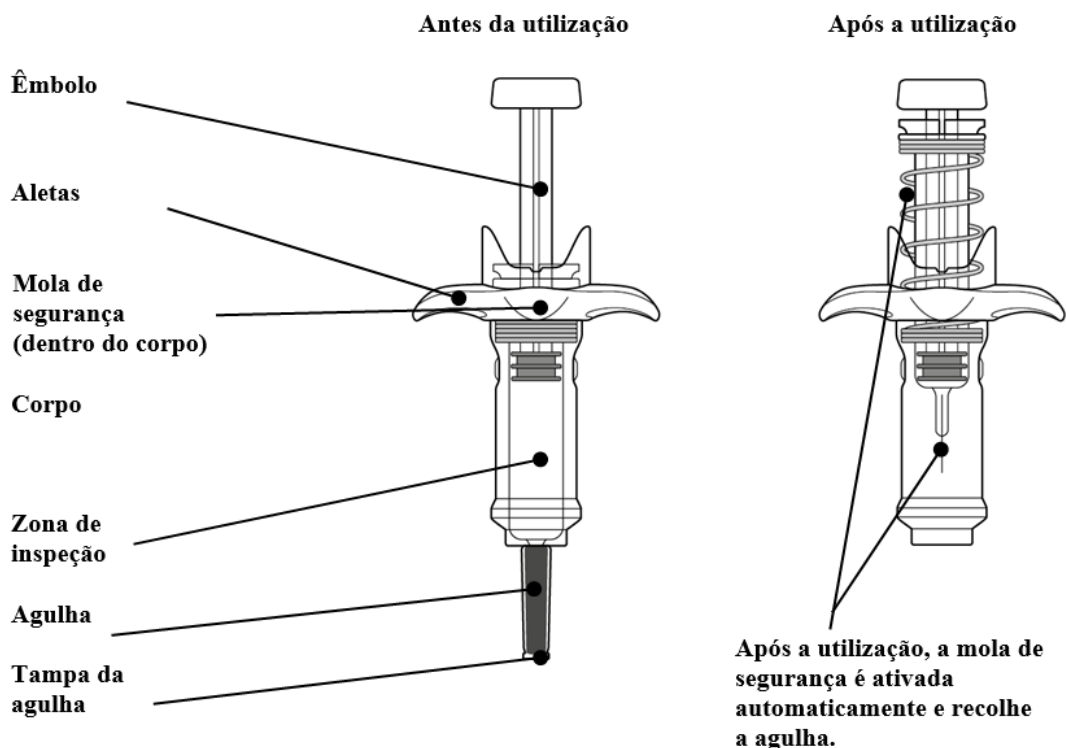
Inotersena deve ser inspecionado visualmente antes da administração. A solução deve ser clara, sem cor a levemente amarela. Se a solução estiver turva ou contiver partículas visíveis, o conteúdo não deve ser injetado.

Use cada seringa preenchida somente uma vez e depois coloque em um recipiente para descarte de agulhas de acordo com as normas locais.

Qualquer medicamento não utilizado ou material residual deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

Leia as Instruções de Uso antes de administrar ou de orientar o paciente a como administrar Tegsedi.

Guia sobre os componentes



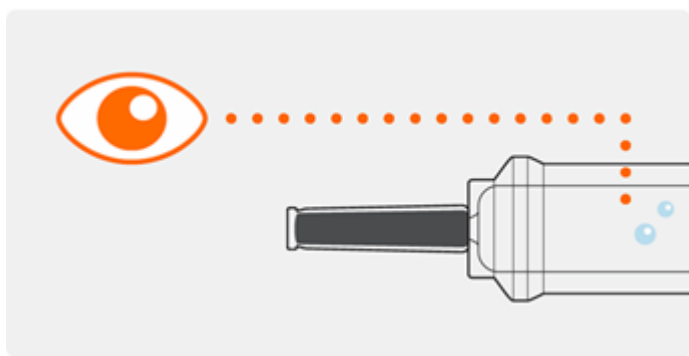
Cada seringa preenchida contém uma dose para uso único somente.

ADVERTÊNCIAS
Não remova a tampa da agulha até que você tenha chegado na Etapa 6 dessas instruções e esteja pronto para injetar Tegsedi. Não divida sua seringa com outra pessoa ou use novamente; Não use sua seringa se ela tiver caído em uma superfície rígida ou estiver danificada; Não congele sua seringa preenchida; Se acontecer qualquer um dos fatos acima citados, jogue fora sua seringa preenchida em uma caixa resistente a perfurações (materiais perfurocortantes) e use uma nova seringa preenchida.
PREPARAÇÃO
1. Prepare os materiais
- 1 seringa preenchida do refrigerador - 1 lenço embebido em álcool (não fornecido) - 1 gaze ou algodão (não fornecido) - 1 caixa (não fornecido) resistente a perfurações (materiais perfurocortantes) Não injete o medicamento até que você tenha todos os materiais listados reunidos.
2. Se prepare para usar a sua seringa preenchida

- Remova a bandeja de plástico da embalagem e confira a data de validade. Não use se a data estiver vencida.
- Deixe que a seringa preenchida atinja a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C) por 30 minutos antes de injetar. **Não** aqueça a seringa preenchida de nenhum outro modo. Por exemplo, **não** aqueça no micro-ondas ou em água quente ou perto de fontes de calor.
- Remova a seringa preenchida da bandeja segurando seu corpo.

Não mova o êmbolo.

3. Confira o medicamento dentro da seringa preenchida



Observe a zona de inspeção e confira se a solução está clara, sem cor a amarelo claro. É normal ver bolhas na solução. Não é necessário fazer nada a respeito disso.

Não use se a solução estiver turva, de cor diferente da especificada ou apresentar partículas.

Se a solução estiver turva, de cor diferente da especificada ou apresentar partículas, jogue a seringa preenchida fora em uma caixa resistente a perfurações (materiais perfurocortantes), e use uma nova seringa preenchida.

4. Escolha o local da injeção



Escolha um local para a injeção no abdômen (barriga) ou na parte da frente da coxa.

O local da injeção pode ser na área externa do braço se Tegsedi for administrado por um cuidador.

Não aplique em um diâmetro de 3cm em torno do umbigo.

Não aplique no mesmo lugar toda vez.

Não aplique onde houver hematoma, rigidez, estiver avermelhada ou sensível.

Não aplicar em tatuagens, cicatrizes ou lesões cutâneas.

Não aplique por cima de roupas.

5. Higienize o local da injeção



Lave suas mãos com sabão e água.
Higienize o local da injeção com lenço embebido em álcool em movimentos circulares. Deixe secar.
Não toque na área novamente antes de aplicar a injeção.

INJEÇÃO

6. Remova a tampa da agulha



Segure a seringa preenchida pelo seu corpo, com a agulha distante de você.

Remova a tampa da agulha puxando-a para cima. Não gire.

Você pode ver uma gota de líquido ao final da agulha. Isso é normal.

Mantenha suas mãos distantes do êmbolo para evitar que ele seja pressionado antes que você esteja pronto para aplicar.

Não remova a tampa da agulha até que você esteja pronto para aplicar.

Não puxe a tampa se estiver segurando a seringa pelo êmbolo. Sempre segure pelo corpo da seringa.

Não deixe a agulha tocar qualquer superfície.

Não remova quaisquer bolhas de ar da seringa preenchida.

Não coloque a tampa da agulha de volta à seringa preenchida.

7. Insira a agulha



Segure a seringa preenchida com 1 mão.

Segure a pele em torno do local da injeção conforme o profissional da área da saúde lhe explicou. Você deve gentilmente aplicar a injeção através de uma “beliscada” na pele ou injetar sem “beliscar” a pele.

Vagarosamente insira a agulha no local escolhido para a injeção em um ângulo de 90° até que ela esteja totalmente inserida.

Não segure a seringa preenchida pelo êmbolo ou pressione o êmbolo para inserir a agulha.

8. Comece a aplicação



Devagar e de maneira firme, pressione o êmbolo todo para baixo até que o medicamento seja injetado. Garanta que a agulha seja totalmente inserida no local da injeção enquanto você estiver injetando o medicamento.

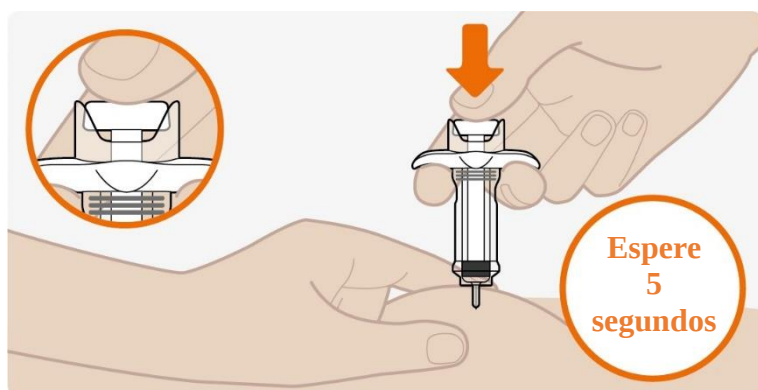
É importante pressionar o êmbolo para baixo por completo.

Sua seringa preenchida pode fazer um barulho de “clique” assim que você estiver empurrando o êmbolo para baixo. Isso é normal. Isso **não** significa que a aplicação está concluída.

O êmbolo pode enrijecer ao final da injeção. Você talvez tenha que pressionar um pouco mais forte para garantir que ele tenha ido até o final.

Não solte o êmbolo.

9. Pressione o êmbolo para baixo



Pressione firmemente o êmbolo até o final da injeção. Segure o êmbolo totalmente pressionado para baixo e espere **5 segundos**. Se você soltar o êmbolo muito rápido, você pode perder parte do medicamento.

O êmbolo irá subir automaticamente e isso significa que ele foi pressionado até o final. Pressione novamente se o êmbolo não começar a subir automaticamente.

10. Conclua a aplicação



Erga vagarosamente o êmbolo e deixe a mola de segurança empurrar o êmbolo automaticamente.

A agulha deve estar agora retraída de maneira segura dentro da seringa preenchida, e a mola do mecanismo de segurança visível na parte de fora do êmbolo.

Quando o êmbolo parar, sua injeção está concluída.

Se o êmbolo não retornar automaticamente quando você liberar a pressão, significa que a mola de segurança não foi ativada e, portanto, você deve empurrar o êmbolo novamente e mais forte.

Não puxe o êmbolo pela mão. Retire toda a seringa preenchida para cima.

Não tente substituir a tampa na agulha retraída.

Não esfregue o local da injeção.

DESCARTE E CUIDADO

Descarte da seringa preenchida utilizada



Coloque a seringa preenchida utilizada em uma caixa para descarte de materiais perfurocortantes logo após o uso. Não jogue fora sua seringa preenchida em lixo doméstico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes observadas durante o tratamento com inotersena foram eventos associados com reações no local da injeção (51%). Outras reações adversas comumente relatadas com inotersena foram: náusea (31%), cefaleia (23%), pirexia (20%), edema periférico (19%), calafrios (18%), vômito (15%), anemia (13%), trombocitopenia (13%) e plaquetopenia (contagem de plaquetas reduzida) (11%).

Os estudos clínicos CS2 e CS3 avaliaram a segurança de inotersena durante 6,2 anos, assim, existe evidência limitada quanto ao uso de inotersena por tempo indeterminado.

Resumo tabulado de reações adversas

A lista a seguir de reações adversas (RAs) é baseada na experiência dos estudos clínicos e dados pós comercialização (tabela 6). Em cada classe de sistema de órgãos, as RAs são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, reações adversas ao medicamento são apresentadas em ordem decrescente de seriedade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada RAs é baseada na seguinte convenção: muitos comuns ($\geq 1/10$); comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomuns ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muito raras ($< 1/10,000$); e desconhecida (não pode ser estimada com os dados disponíveis).

Tabela 6: Lista de reações adversas em estudos clínicos e dados de pós-comercialização

Classe de sistema de órgãos	Muito comum	Comum	Incomum	Desconhecida
Distúrbios do sistema linfático e do sangue	Trombocitopenia Anemia Contagem de plaquetas reduzida	Eosinofilia		
Alteração do sistema imune			Hipersensibilidade	
Distúrbios da nutrição e do metabolismo		Apetite reduzido		
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia			
Distúrbios vasculares		Hipotensão ortostática Hipotensão Hematoma		
Distúrbios gastrointestinais	Êmese Náusea			
Distúrbios hepatobiliares		Transaminases elevadas		Lesão hepática induzida por medicamento
Distúrbios subcutâneos e de pele		Prurido Erupção cutânea		
Distúrbios renais e urinários		Glomerulonefrite Proteinúria Falência renal Lesão renal aguda Comprometimento renal		
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Pirexia Calafrios Reações no local da injeção Edema periférico	Doença tipo Gripe Inchaço periférico Descoloração no local da injeção		
Lesão, intoxicação e complicações do procedimento		Contusão		

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante a experiência pós-comercialização de inotersena:

- Hipersensibilidade

- Rejeição de transplante hepático
- Lesão hepática induzida por medicamento

Descrição de eventos adversos selecionados

Reações no Local da Injeção e Sintomas Constitucionais

Os eventos mais frequentemente observados incluíram eventos associados a reações no local da injeção (incluindo dor no local de injeção, eritema, prurido, inchaço, erupção cutânea, endurecimento, hematoma e hemorragia). Esses eventos geralmente são autolimitados ou podem ser tratados com tratamento sintomático

Trombocitopenia

Inotersena está associado com reduções na contagem de plaquetas, o que pode resultar em trombocitopenia. No estudo de Fase 3 NEURO-TTR, as reduções na contagem de plaquetas abaixo do normal ($140 \times 10^9/L$) foram observadas em 54% dos pacientes tratados com inotersena e em 13% dos pacientes com placebo; reduções abaixo de $100 \times 10^9/L$ foram observadas em 23% dos pacientes tratados com inotersena e em 2% dos pacientes recebendo placebo; observaram-se contagens plaquetárias confirmadas $<75 \times 10^9/L$ em 10,7% dos indivíduos tratados com inotersena. Três (3%) indivíduos apresentaram contagens de plaquetas $<25 \times 10^9/L$; um desses pacientes apresentou uma hemorragia intracraniana fatal. Os pacientes devem ser monitorados quanto a trombocitopenia durante o tratamento com inotersena (consulte seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Glomerulonefrite

Pacientes devem ser monitorados quanto a sinais de proteinúria elevada e redução nos níveis de TFGe durante tratamento com inotersena (consulte seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Imunogenicidade

No estudo pivotal de Fase 2/3, 30,4% dos pacientes tratados com inotersena tiveram resultados positivos em teste para anticorpos anti-medicamento após 15 meses de tratamento. O desenvolvimento de anticorpos anti-medicamento à inotersena foi caracterizado por um início tardio (início mediano >200 dias) e titulação baixa (titulação de pico mediana de 284 no estudo pivotal). Não foi observado efeito sobre as propriedades farmacocinéticas (C_{max} , AUC ou meia-vida) e eficácia de inotersena foi observada na presença de anticorpos anti-medicamento, mas os pacientes com anticorpos anti-medicamento apresentaram mais reações no local da injeção.

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

10. SUPERDOSE

Durante as avaliações pré-comercialização de inotersena, não houve relato de superdosagem.

No evento de uma superdosagem, cuidados médicos de suporte devem ser fornecidos, incluindo consulta com um profissional da área da saúde e observação cuidadosa do quadro clínico do paciente.

Testes de função renal e plaquetas devem ser monitorados regularmente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro 1.5770.0002

Produzido por:
Catalent Indiana, LLC
Bloomington, Estados Unidos da América

Importado e registrado por:
PTC Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Conceição de Monte Alegre, nº 198, Andar 17
São Paulo - SP - Brasil
CNPJ: 25.210.463/0001-09

SAC 0800 7621074

Venda sob prescrição



CCDS v.3.0_VPS_v.1125

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/10/2019	2642882/19-2	10458-MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	27/12/2018	1214603/18-0	11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	29/10/2019	TODOS	VP/VPS	TODAS
04/01/2021	0034726/21-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/06/2020	1777300/20-8	11107 – RDC 73/2016 – NOVO – Ampliação do prazo de validade do medicamento	21/12/2020	APRESENTAÇÕES ONDE COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	TODAS
22/07/2021	2857168/21-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –	N/A	N/A	N/A	N/A	COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 9. REAÇÕES	VP/VPS	TODAS

		publicação no Bulário RDC 60/12					ADVERSAS		
05/10/2021	3927861/21-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/06/2021	2465134/21-6	11107 – RDC 73/2016 – NOVO – Ampliação do prazo de validade do medicamento	06/09/2021	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ONDE COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? <u>DIZERES LEGAIS</u> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VP/VPS	TODAS
11/05/2022	2705004/22-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES <u>DIZERES LEGAIS</u>	VP/VPS	TODAS
15/09/2022	4697598/22-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<u>DIZERES LEGAIS</u>	VP/VPS	TODAS
24/01/2023	0073358/23-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de	09/11/2022	4923259/22-1	1444 - MEDICAMENTO NOVO - Cancelamento de Registro da	26/12/2022	<u>APRESENTAÇÕES</u>	VP/VPS	TODAS

		Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12			Apresentação do Medicamento				
13/07/2023	0720614/23-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	TODAS
18/08/2023	0872829/23-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5. ONDE COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 	VP	TODAS

07/11/2023	1223471/23-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/03/2023	0301658/23-7	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	09/10/2023	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	TODAS
25/06/2024	0862674/24-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	TODAS

12/07/2024	0952693/24-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	TODAS
01/12/2025	N/D	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP/VPS	TODAS

N/D: Não disponível no momento