

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tegsedi 284 mg solution injectable en seringue préremplie

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 284 mg d'inotersen (sous forme sodique).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Solution limpide incolore à jaune clair (pH 7,5 à 8,8).

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Tegsedi est indiqué dans le traitement de la polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 chez les patients adultes atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire (hATTR).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et suivi par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients présentant une amylose à transthyrétine héréditaire.

#### Posologie

La posologie recommandée est de 284 mg d'inotersen en injection sous-cutanée. Les injections doivent être réalisées une fois par semaine. Pour assurer la régularité du traitement, les patients doivent être informés qu'ils recevront l'injection le même jour chaque semaine.

#### *Ajustement posologique en cas de diminution du taux de plaquettes*

L'inotersen est associé à des diminutions du taux de plaquettes, ce qui peut entraîner une thrombopénie. La posologie doit être ajustée en fonction des valeurs de la numération plaquettaire comme suit :

**Tableau 1. Recommandations pour le contrôle des taux de plaquettes et le traitement par l'inotersen**

Taux de plaquettes (x 10 <sup>9</sup> /L)	Fréquence des contrôles	Posologie
> 100	Toutes les 2 semaines	Poursuivre l'administration une fois par semaine.
≥ 75 à < 100*	Chaque semaine	La fréquence d'administration doit être réduite à 284 mg toutes les 2 semaines.

< 75*	Deux fois par semaine jusqu'à 3 valeurs successives supérieures à 75 puis contrôle une fois par semaine.	L'administration doit être suspendue jusqu'à ce que 3 valeurs successives soient > 100. À la reprise du traitement, la fréquence d'administration doit être réduite à 284 mg toutes les 2 semaines.
< 50‡†	Deux fois par semaine jusqu'à 3 valeurs successives supérieures à 75 puis contrôle une fois par semaine. Envisager des contrôles plus fréquents en cas de présence de facteurs de risque de saignements supplémentaires.	L'administration doit être suspendue jusqu'à ce que 3 valeurs successives soient > 100. À la reprise du traitement, la fréquence d'administration doit être réduite à 284 mg toutes les 2 semaines. Envisager une corticothérapie en cas de présence de facteurs de risque de saignements supplémentaires.
< 25†	Une fois par jour jusqu'à ce que deux valeurs successives soient supérieures à 25. Puis contrôle deux fois par semaine jusqu'à 3 valeurs successives supérieures à 75. Puis contrôle une fois par semaine jusqu'à la stabilisation.	Le traitement doit être arrêté. Corticoïdes recommandés.

\* Si l'analyse suivante confirme le résultat de l'analyse initiale, la fréquence des contrôles et la posologie doivent être ajustées comme il est recommandé dans le tableau.

‡ Les facteurs de risque de saignements supplémentaires sont : âge > 60 ans, administration de médicaments anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires et/ou antécédents d'épisodes d'hémorragie majeure.

† Sauf en cas de contre-indication des corticoïdes, il est fortement recommandé que le patient reçoive un traitement par glucocorticoïdes pour inverser la diminution des plaquettes. Le traitement par l'inotersen ne doit pas être repris chez les patients qui arrêtent le traitement en raison d'un taux de plaquettes inférieur à  $25 \times 10^9/L$ .

#### *Oubli d'une dose*

En cas d'oubli d'une injection d'inotersen, l'injection suivante devra être administrée dès que possible, sauf si la prochaine injection est planifiée dans les deux jours ; dans ce cas, l'injection oubliée devra être omise et la prochaine injection administrée au moment prévu.

#### Populations particulières

##### *Sujets âgés*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

##### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2). L'inotersen ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un rapport protéines/créatinine urinaires (RPCU)  $\geq 113$  mg/mmol (1 g/g) ou un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe)  $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir rubrique 4.3).

Du fait du risque de glomérulonéphrite et de diminution possible de la fonction rénale, le RPCU et le DFGe doivent être surveillés pendant le traitement par l'inotersen (voir rubrique 4.4). En cas de glomérulonéphrite aiguë confirmée, l'arrêt définitif du traitement doit être envisagé.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 5.2).

L'inotersen ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

#### *Patients recevant une transplantation hépatique*

L'inotersen n'a pas été évalué chez les patients recevant une transplantation hépatique. Il est donc recommandé d'arrêter l'administration d'inotersen chez ces patients.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de l'inotersen chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Voie sous-cutanée uniquement.

L'administration de la première injection par le patient ou l'aidant doit être effectuée sous la direction d'un professionnel de santé qualifié. Les patients et/ou les aidants doivent être formés à l'administration sous-cutanée de Tegsedi.

Les sites d'injection sont l'abdomen, la région supérieure de la cuisse ou la face externe du haut du bras. Il est important d'alterner les sites d'injection. En cas d'injection dans le haut du bras, celle-ci doit être administrée par une tierce personne. Il est recommandé d'éviter les injections au niveau de la taille et dans d'autres endroits où une pression ou un frottement des vêtements peut se produire. Tegsedi ne doit pas être injecté dans des zones de dermatose ou de lésion cutanée. Les zones portant des tatouages ou des cicatrices doivent également être évitées.

La seringue préremplie doit atteindre la température ambiante avant l'injection. Elle doit être sortie du réfrigérateur au moins 30 minutes avant utilisation. D'autres méthodes de réchauffement ne doivent pas être utilisées.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Taux de plaquettes  $< 100 \times 10^9/L$  avant le traitement.

Rapport protéines/créatinine urinaires (RPCU)  $\geq 113$  mg/mmol (1 g/g) avant le traitement.

Débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe)  $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Insuffisance hépatique sévère.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Thrombopénie

L'inotersen est associé à des diminutions du taux de plaquettes, ce qui peut entraîner une thrombopénie à tout moment pendant le traitement (voir rubrique 4.8). La numération plaquettaire doit être contrôlée toutes les 2 semaines pendant toute la durée du traitement par l'inotersen et pendant

8 semaines après l'arrêt du traitement. Les recommandations pour les ajustements de la fréquence des contrôles et de la posologie de l'inotersen figurent dans le tableau 1 (voir rubrique 4.2).

Il doit être recommandé aux patients d'informer immédiatement leur médecin s'ils présentent des signes de saignements inhabituels ou prolongés (par exemple pétéchies, ecchymoses spontanées, saignement sous-conjonctival, saignements de nez, saignement des gencives), une raideur cervicale ou des céphalées sévères atypiques.

Des précautions particulières doivent être prises chez les patients âgés et chez les patients recevant des médicaments antithrombotiques, antiagrégants plaquettaire ou des médicaments qui peuvent diminuer le taux de plaquettes (voir rubrique 4.5) et chez les patients ayant des antécédents d'épisodes d'hémorragie majeure.

#### Glomérulonéphrite/diminution de la fonction rénale

Des cas de glomérulonéphrite sont survenus chez des patients traités par l'inotersen (voir rubrique 4.8). Une diminution de la fonction rénale a également été observée chez un certain nombre de patients ne présentant pas de signes de glomérulonéphrite (voir rubrique 4.8).

Le RPCU et le DFGe doivent être contrôlés tous les trois mois ou plus fréquemment, si cela est cliniquement indiqué, en fonction de la présence d'une insuffisance rénale chronique et/ou d'une amylose rénale. Le RPCU et le DFGe doivent être contrôlés pendant 8 semaines après l'arrêt du traitement. Ils doivent être contrôlés toutes les 4 semaines chez les patients ayant un RPCU  $\geq 2$  fois la limite supérieure de la normale ou un DFGe  $< 60$  mL/min, confirmé par une deuxième analyse et en l'absence d'une autre explication.

En cas de diminution du DFGe  $> 30\%$  en l'absence d'une autre explication, l'interruption du traitement par l'inotersen doit être envisagée pendant les investigations supplémentaires de la cause.

En cas de RPCU  $\geq 2$  g/g (226 mg/mmol) confirmé par une deuxième analyse, l'administration d'inotersen doit être interrompue pendant les investigations supplémentaires destinées à rechercher une glomérulonéphrite aiguë. Le traitement par l'inotersen doit être arrêté définitivement en cas de glomérulonéphrite aiguë confirmée. Si une glomérulonéphrite est exclue, le traitement peut être repris s'il est cliniquement indiqué et après l'amélioration de la fonction rénale (voir rubrique 4.3).

L'instauration précoce d'un traitement immunosuppresseur doit être envisagée si le diagnostic de glomérulonéphrite est confirmé.

Les médicaments néphrotoxiques et les autres médicaments susceptibles d'altérer la fonction rénale doivent être utilisés avec précaution (voir rubrique 4.5).

#### Carence en vitamine A

Compte tenu de son mécanisme d'action, il est attendu que l'inotersen entraîne une diminution du taux plasmatique de vitamine A (rétinol) en dessous des valeurs normales (voir rubrique 5.1).

Les taux plasmatiques de vitamine A (rétinol) en dessous de la limite inférieure de la normale doivent être corrigés et tous les signes ou symptômes oculaires de carence en vitamine A doivent être résolus avant l'instauration du traitement par l'inotersen.

Les patients traités par l'inotersen doivent prendre une supplémentation orale d'environ 3 000 UI par jour de vitamine A afin de réduire le risque potentiel de toxicité oculaire due à la carence en vitamine A. Il est recommandé d'adresser les patients à un ophtalmologiste s'ils développent des symptômes oculaires compatibles avec une carence en vitamine A, notamment : baisse de la vision nocturne ou cécité nocturne, sécheresse oculaire persistante, inflammation oculaire, inflammation ou ulcération cornéenne, épaississement de la cornée, perforation cornéenne.

Pendant les deux premiers mois de grossesse, un taux trop élevé ou trop faible de vitamine A peut entraîner un risque accru de malformations fœtales. Par conséquent, une grossesse doit être exclue avant l'instauration du traitement et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace (voir rubrique 4.6). Si une patiente planifie une grossesse, le traitement par l'inotersen et la supplémentation en vitamine A doivent être arrêtés et le taux plasmatique de vitamine A doit être surveillé ; il doit s'être normalisé avant que la patiente tente de concevoir.

En cas de grossesse non planifiée, le traitement par l'inotersen doit être arrêté. Du fait de la longue demi-vie de l'inotersen (voir rubrique 5.2), une carence en vitamine A peut apparaître même après l'arrêt du traitement. Aucune recommandation ne peut être faite quant à la poursuite ou à l'arrêt de la supplémentation en vitamine A pendant le premier trimestre d'une grossesse non planifiée. Si la supplémentation en vitamine A est poursuivie, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 3 000 UI en raison de l'absence de données étayant l'utilisation de doses plus élevées. Par la suite, la supplémentation en vitamine A à la dose de 3 000 UI par jour doit être reprise pendant le deuxième et le troisième trimestres si la rétinolémie ne s'est pas encore normalisée, en raison du risque accru de carence en vitamine A pendant le troisième trimestre

On ne sait pas si la supplémentation en vitamine A pendant la grossesse sera suffisante pour prévenir une carence en vitamine A si la patiente enceinte continue à recevoir l'inotersen. Cependant, il est peu probable qu'une supplémentation en vitamine A supérieure à 3 000 UI par jour pendant la grossesse corrige la rétinolémie en raison du mécanisme d'action de l'inotersen et elle peut avoir des effets nocifs pour la mère et le fœtus.

#### Surveillance hépatique

Les taux d'enzymes d'hépatiques doivent être contrôlés 4 mois après l'instauration du traitement par l'inotersen, puis une fois par an ou plus fréquemment si cela est cliniquement indiqué afin de détecter les cas d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.8).

#### Rejet du greffon hépatique

L'inotersen n'a pas été évalué dans les études cliniques chez les patients recevant une transplantation hépatique (rubrique 4.2). Des cas de rejet du greffon hépatique ont été rapportés chez des patients traités par l'inotersen. Les patients ayant auparavant reçu une transplantation hépatique doivent être surveillés afin de détecter des signes et symptômes du rejet du greffon pendant le traitement par l'inotersen. Les paramètres de la fonction hépatique doivent être contrôlés tous les mois chez ces patients. L'arrêt du traitement par l'inotersen doit être envisagé chez les patients qui présentent un rejet du greffon hépatique pendant le traitement.

#### Précautions avant l'instauration du traitement par l'inotersen

Le taux de plaquettes, le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe), le rapport protéines/créatinine urinaires (RPCU) et les taux d'enzymes hépatiques doivent être déterminés avant le traitement par Tegsedi.

Des augmentations transitoires des taux de CRP et de plaquettes peuvent survenir chez certains patients après le début du traitement par l'inotersen. Cette réaction disparaît généralement spontanément en quelques jours.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Des précautions doivent être prises en cas d'utilisation de médicaments antithrombotiques, d'antiagrégants plaquettaire et de médicaments susceptibles de diminuer le taux de plaquettes, par exemple acide acétylsalicylique, clopidogrel, warfarine, héparine, héparines de bas poids moléculaire, inhibiteurs du facteur Xa tels que rivaroxaban et apixaban et inhibiteurs de la thrombine tels que dabigatran (voir rubrique 4.4).

Des précautions s'imposent en cas d'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques et d'autres médicaments susceptibles d'altérer la fonction rénale tels que les sulfamides, les antagonistes de l'aldostérone, les anilides, les alcaloïdes naturels de l'opium et les autres opioïdes (voir rubrique 4.4). Bien que l'analyse pharmacocinétique de population n'ait pas mis en évidence d'effets cliniquement pertinents de certains médicaments néphrotoxiques sur la clairance de l'inotersen ou sur le potentiel d'effet sur la fonction rénale, il n'a pas été effectué d'évaluation systématique de l'administration concomitante d'inotersen et de médicaments potentiellement néphrotoxiques.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Femmes en âge de procréer

L'inotersen entraînera une diminution du taux plasmatique de vitamine A, qui est essentielle au développement normal du fœtus. On ne sait pas si une supplémentation en vitamine A sera suffisante pour réduire le risque pour le fœtus (voir rubrique 4.4). Pour cette raison, une grossesse doit être exclue avant l'instauration du traitement par l'inotersen et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.

##### Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation de l'inotersen chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). En raison du risque possible de tératogénicité dû à des taux de vitamine A non équilibrés, l'inotersen ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec l'inotersen. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par l'inotersen.

##### Allaitement

On ne sait pas si l'inotersen/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence une excrétion des métabolites de l'inotersen dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Tegsedi en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant par rapport à celui du traitement pour la femme.

##### Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets de l'inotersen sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets de l'inotersen sur la fertilité mâle ou femelle.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Tegsedi n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment observés pendant le traitement par l'inotersen étaient des événements associés à des réactions au site d'injection (50,9 %). Les autres effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement par l'inotersen étaient : nausées (31,3 %), céphalées (23,2 %), pyrexie (19,6 %), œdème périphérique (18,8 %), frissons (17,9 %), vomissements (15,2 %), anémie (13,4 %), thrombopénie (13,4 %) et diminution du taux de plaquettes (10,7 %).

##### Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 2 présente la liste des effets indésirables (EI) répertoriés par classe de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les EI sont classés par fréquence, les effets indésirables les plus fréquents étant présentés en premier. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, les catégories de fréquence pour chaque EI sont basées sur la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tableau 2. Liste des effets indésirables rapportés dans les études cliniques**

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie Anémie Diminution du taux de plaquettes	Éosinophilie	
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit	
Affections du système nerveux	Céphalées		
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique Hypotension Hématome	
Affections gastro-intestinales	Vomissements Nausées		
Affections hépatobiliaires		Augmentation des transaminases	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Rash	
Affections du rein et des voies urinaires		Glomérulonéphrite Protéinurie Insuffisance rénale Atteinte rénale aiguë Altération de la fonction rénale	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie Frissons Réactions au site d'injection Œdème périphérique	Syndrome pseudo-grippal Gonflement des membres Coloration anormale au site d'injection	



Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Contusion	

#### Description de certains effets indésirables

##### *Réactions au site d'injection*

Les événements les plus fréquemment observés étaient des événements associés à des réactions au site d'injection (incluant douleur, érythème, prurit, gonflement, rash, induration, ecchymose et hémorragie au site d'injection). Ces événements sont généralement spontanément résolutifs ou peuvent être gérés avec un traitement symptomatique.

##### *Thrombopénie*

L'inotersen est associé à des diminutions du taux de plaquettes, ce qui peut entraîner une thrombopénie. Dans l'étude de phase III NEURO-TTR, des diminutions du taux de plaquettes en dessous de la normale ( $140 \times 10^9/L$ ) ont été observées chez 54 % des patients traités par l'inotersen et 13 % des patients recevant le placebo ; des diminutions en dessous de  $100 \times 10^9/L$  ont été observées chez 23 % des patients traités par l'inotersen et 2 % des patients recevant le placebo ; 10,7 % des patients traités par l'inotersen ont eu des taux de plaquettes confirmés  $< 75 \times 10^9/L$ . Des taux de plaquettes  $< 25 \times 10^9/L$  ont été observés chez trois patients (3 %) ; un de ces patients a présenté une hémorragie intracrânienne d'issue fatale. Les patients doivent être surveillés pour détecter une thrombopénie pendant le traitement par l'inotersen (voir rubrique 4.4).

##### *Glomérulonéphrite/diminution de la fonction rénale*

Les patients doivent être surveillés pour détecter des signes d'augmentation de la protéinurie et de diminution du DFGe pendant le traitement par l'inotersen (voir rubrique 4.4)

#### Immunogénicité

Dans l'étude pivot de phase II/III, 30,4 % des patients traités par l'inotersen étaient positifs pour les anticorps anti-médicaments après 15 mois de traitement. Le développement d'anticorps contre l'inotersen était caractérisé par une apparition tardive (délai médian d'apparition  $> 200$  jours) et des titres faibles (titre maximal médian de 284 dans l'étude pivot). Il n'a pas été observé d'effet de la présence d'anticorps anti-médicament sur les propriétés pharmacocinétiques ( $C_{max}$ , ASC ou demi-vie) et l'efficacité de l'inotersen, mais les patients ayant des anticorps anti-médicament ont présenté plus de réactions au site d'injection.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## 4.9 Surdosage

En cas de surdosage, un traitement médical de soutien doit être instauré, avec la consultation d'un médecin et une surveillance étroite de l'état clinique du patient.

Le taux de plaquettes et les paramètres rénaux doivent être contrôlés régulièrement.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du système nerveux, Code ATC : N07XX15

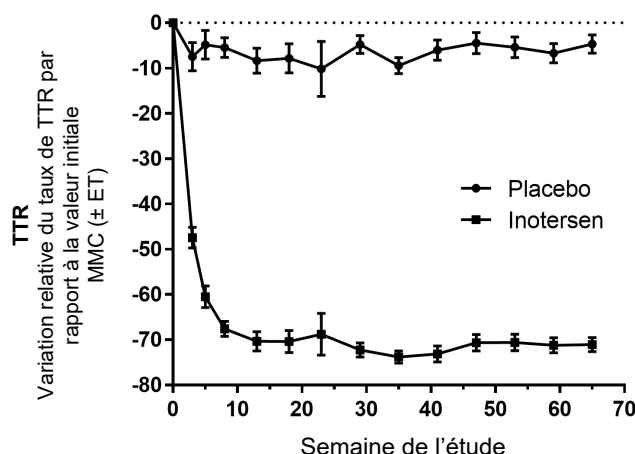
### Mécanisme d'action

L'inotersen est un oligonucléotide antisens ASO 2'-O-2-méthoxyéthyl (2'-MOE) phosphorothioate inhibiteur de la synthèse de la transthyréine (TTR) humaine. La liaison sélective de l'inotersen à l'ARN messager (ARNm) de la TTR entraîne la dégradation de l'ARNm du gène de la TTR muté et sauvage (normal). Cela empêche la synthèse de la protéine TTR dans le foie, entraînant des réductions significatives des taux de protéines TTR mutées et sauvages sécrétées par le foie dans la circulation.

La TTR est une protéine de transport de la RBP4 (*retinol binding protein 4*), qui est le principal transporteur de la vitamine A (rétinol). Par conséquent, il est attendu que la réduction du taux de TTR plasmatique entraîne une diminution de la rétinolémie en dessous de la limite inférieure de la normale.

### Effets pharmacodynamiques

Dans l'étude pivot NEURO-TTR, il a été observé une réduction significative des taux de TTR circulants dans le groupe traité par l'inotersen pendant toute la période de traitement de 15 mois, avec des variations relatives moyennes du taux sérique de TTR par rapport à la valeur initiale allant de 68,41 % à 74,03 % (variation médiane : 74,64 % à 78,98 %) de la semaine 13 à la semaine 65 (Figure 1). Dans le groupe placebo, le taux sérique moyen de TTR avait diminué de 8,50 % à la semaine 3 et est resté ensuite relativement stable pendant toute la période de traitement.



**Figure 1. Variation relative du taux sérique de TTR au cours du temps par rapport à la valeur initiale**

### Efficacité et sécurité cliniques

L'étude multicentrique en double aveugle, contrôlée versus placebo, NEURO-TTR, a été menée chez 172 patients présentant une amylose à transthyréine héréditaire avec polyneuropathie (hATTR-PN) qui ont reçu le traitement. L'hATTR-PN était classée en 3 stades comme suit : i) stade 1 : patients n'ayant pas besoin d'aide à la marche, ii) stade 2 : patients ayant besoin d'une aide à la marche et iii) stade 3 : patients confinés au fauteuil roulant. Des patients atteints d'hATTR-PN de stade 1 et de stade 2 et ayant un score NIS (*Neuropathy Impairment Score*)  $\geq 10$  et  $\leq 130$  ont été inclus dans l'étude pivot NEURO-TTR. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'effet d'une injection sous-cutanée d'inotersen 284 mg une fois par semaine pendant 65 semaines de traitement. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir l'inotersen ou le placebo. Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la variation, à la semaine 66 par rapport aux valeurs initiales, du score composite NIS modifié + 7 tests (mNIS+7) et du score total du questionnaire *Quality of Life - Diabetic Neuropathy* (QoL-DN) de Norfolk. La randomisation était stratifiée en fonction du stade de

la maladie (stade 1 *versus* stade 2), de la mutation du gène de la TTR (V30M *versus* non V30M) et d'un traitement antérieur par le tafamidis ou le diflunisal (oui *versus* non). Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion sont présentées dans le tableau 3.

**Tableau 3. Caractéristiques démographiques à l'inclusion**

	Placebo (N = 60)	Inotersen (N = 112)
Âge (ans), moyenne (ET)	59,5 (14,05)	59,0 (12,53)
Âge ≥ 65 ans, n (%)	26 (43,3)	48 (42,9)
Hommes, n (%)	41 (68,3)	77 (68,8)
Score mNIS+7, moyenne (ET)	74,75 (39,003)	79,16 (36,958)
Score Norfolk QoL-DN, moyenne (ET)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Stade de la maladie, n (%)		
Stade 1	42 (70,0)	74 (66,1)
Stade 2	18 (30,0)	38 (33,9)
Mutation V30M TTR <sup>1</sup> , n (%)		
Oui	33 (55,0)	56 (50,0)
Non	27 (45,0)	56 (50,0)
Traitement antérieur par tafamidis ou diflunisal <sup>1</sup> , n (%)		
Oui	36 (60,0)	63 (56,3)
Non	24 (40,0)	49 (43,8)
hATTR-CM <sup>2</sup> , n (%)	33 (55,0)	75 (66,4)
Ancienneté de l'hATTR-PN <sup>3</sup> (mois)		
Moyenne (ET)	64,0 (52,34)	63,9 (53,16)
Ancienneté de l'hATTR-CM <sup>3</sup> (mois)		
Moyenne (ET)	34,1 (29,33)	44,7 (58,00)

<sup>1</sup> Selon la base de données clinique.

<sup>2</sup> Définis comme tous les patients ayant un diagnostic d'amylose à transthyréine héréditaire avec cardiomyopathie (hATTR-CM) lors de l'inclusion dans l'étude ou ayant une épaisseur de la paroi ventriculaire gauche > 1,3 cm à l'échocardiographie sans antécédents connus d'hypertension persistante.

<sup>3</sup> Durée depuis l'apparition des symptômes jusqu'à la date de signature du consentement éclairé.

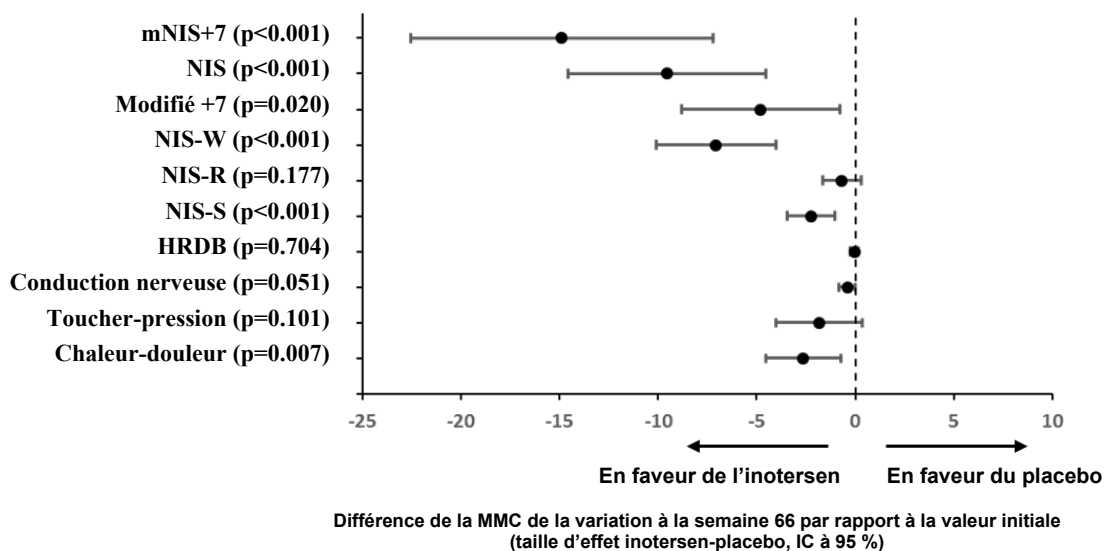
Les variations des scores des deux critères d'évaluation principaux (mNIS+7 et Norfolk QoL-DN) par rapport aux valeurs initiales ont montré un bénéfice statistiquement significatif en faveur du traitement par l'inotersen à la semaine 66 (tableau 4). Les résultats dans les différents sous-groupes stratifiés en fonction des caractéristiques cliniques [mutation du gène de la TTR (V30M, non V30M)], stade de la maladie (stade 1, stade 2), traitement antérieur par le tafamidis ou le diflunisal (oui, non), présence d'une hATTR-CM (oui, non)] à la semaine 66 ont montré un bénéfice statistiquement significatif dans tous les sous-groupes sur la base du score composite mNIS+7 et dans tous les sous-groupes sauf un (groupe CM-écho ; p = 0,067) sur la base du score total Norfolk QoL-DN (tableau 5). De plus, les résultats pour les composantes des scores composites du questionnaire mNIS+7 et des domaines du questionnaire Norfolk QoL-DN concordaient avec l'analyse du critère d'évaluation principal, montrant un bénéfice dans les neuropathies motrices, sensitives et autonomes (figure 2).

**Tableau 4. Analyse des critères d'évaluation principaux : mNIS+7 et Norfolk QoL-DN**

	mNIS+7		Norfolk-QoL-DN	
	Placebo (N = 60)	Inotersen (N = 112)	Placebo (N = 60)	Inotersen (N = 112)
Score initial n Moyenne (ET)	60 74,75 (39,003)	112 79,165 (36,958)	59 48,68 (26,746)	111 48,22 (27,503)
Variation à la semaine 66 n Moyenne des moindres carrés (MMC) (ET) IC à 95 % Différence de la MMC (Tegsedi – Placebo) IC à 95 % Valeur p	60 25,43 (3,225) 19,11, 31,75	112 10,54 (2,397) 15,85, 15,24 -14,89 -22,55 ; -7,22 < 0,001	59 12,94 (2,840) 7,38, 18,51	111 4,38 (2,175) 0,11, 8,64 -8,56 -15,42 ; -1,71 0,015

**Tableau 5. Analyse en sous-groupes des scores mNIS+7 et Norfolk QoL-DN**

	mNIS+7			Norfolk QoL-DN		
		Variation par rapport au score initial (différence inotersen – placebo)			Variation par rapport au score initial (différence inotersen – placebo)	
Sous-groupe	n (placebo, inotersen)	Différence de la MMC (ET)	Valeur p	n (placebo, inotersen)	Différence de la MMC (ET)	Valeur p
<b>Semaine 66</b>						
V30M	32, 58	-13,52 (3,795)	p < 0,001	32, 58	-8,14 (3,998)	p = 0,042
Non V30M	28, 54	-19,06 (5,334)	p < 0,001	27, 53	-9,87 (4,666)	p = 0,034
Maladie de stade I	39, 74	-12,13 (3,838)	p = 0,002	38, 73	-8,44 (3,706)	p = 0,023
Maladie de stade II	21, 38	-24,79 (5,601)	p < 0,001	21, 38	-11,23 (5,271)	p = 0,033
Traitement antérieur par des stabilisateurs	33, 61	-18,04 (4,591)	p < 0,001	32, 60	-9,26 (4,060)	p = 0,022
Naïfs de traitement	27, 51	-14,87 (4,377)	p < 0,001	27, 51	-10,21 (4,659)	p = 0,028
Groupe CM-écho	33, 75	-14,94 (4,083)	p < 0,001	33, 75	-7,47 (4,075)	p = 0,067
Groupe non CM-écho	27, 37	-18,79 (5,197)	p < 0,001	26, 36	-11,67 (4,213)	p = 0,006



**Figure 2. Différence entre les groupes de traitement de la moyenne des moindres carrés (MMC) de la variation par rapport à la valeur initiale du score mNIS+7 et des composantes**

Une analyse des répondeurs pour le score mNIS+7 utilisant des seuils allant d'une augmentation de 0 à 30 points par rapport au score initial (sur la population d'analyse de la sécurité) a montré que le taux de réponse était environ 2 fois plus élevé dans le groupe inotersen que dans le groupe placebo à chaque seuil testé, ce qui démontre l'uniformité de la réponse. Un répondeur était défini comme un patient présentant une variation par rapport au score initial qui était inférieure ou égale à la valeur seuil. Les patients ayant arrêté prématurément le traitement, pour quelque raison que ce soit ou pour lesquels les données à la semaine 66 étaient manquantes, sont considérés comme non-répondeurs. La significativité statistique en faveur de l'inotersen a été démontrée à tous les seuils au-delà d'une variation de 0 point.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Tegsedi dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication d'amylose à transthyrétine (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Après administration sous-cutanée, l'inotersen est absorbé rapidement dans la circulation systémique de façon proportionnelle à la dose, le temps médian jusqu'à la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) d'inotersen étant généralement de 2 à 4 heures.

### Distribution

L'inotersen est fortement lié aux protéines plasmatiques humaines (> 94 %) et la fraction liée est indépendante de la concentration du médicament. Le volume apparent de distribution de l'inotersen à l'état d'équilibre est de 293 litres chez les patients atteints d'hATTR. Le volume de distribution élevé semble indiquer que l'inotersen est fortement distribué dans les tissus après une administration par voie SC.

### Biotransformation

L'inotersen n'est pas un substrat des enzymes du métabolisme du CYP450 et est métabolisé dans les tissus par des endonucléases pour former des oligonucléotides plus courts inactifs qui sont des substrats pour un métabolisme supplémentaire par des exonucléases. L'inotersen sous forme inchangée est le principal composant présent dans la circulation.

### Élimination

L'élimination de l'inotersen implique à la fois un métabolisme dans les tissus et une excrétion dans les urines. L'inotersen et ses métabolites oligonucléotidiques plus courts sont excrétés dans les urines chez l'homme. La récupération urinaire de la molécule mère est limitée à moins de 1 % dans les 24 heures post-dose. Après administration sous-cutanée, la demi-vie d'élimination de l'inotersen est d'environ un mois.

### Populations particulières

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, l'âge, le poids, le sexe ou la race n'ont pas été identifiés comme ayant un effet cliniquement pertinent sur l'exposition systémique à l'inotersen. Toutefois aucune conclusion définitive ne peut être formulée, étant donnée la faible représentativité de certaines covariables dans cette analyse".

#### *Population âgée*

Globalement, il n'a pas été observé de différences entre les patients âgés et les autres patients adultes.

#### *Insuffisance rénale*

Une analyse pharmacocinétique de population suggère que l'insuffisance rénale légère et modérée n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition systémique à l'inotersen. Il n'existe pas de données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

#### *Insuffisance hépatique*

La pharmacocinétique de l'inotersen chez les patients atteints d'insuffisance hépatique n'a pas été étudiée. L'inotersen n'est pas éliminé principalement par métabolisme hépatique, n'est pas un substrat des cytochromes P450 et est largement métabolisé par des nucléases dans tous les tissus de distribution. Par conséquent, la pharmacocinétique ne devrait pas être modifiée en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### Toxicologie

Une diminution des taux de plaquettes a été observée dans les études de toxicité chronique chez la souris, le rat et le singe à des expositions représentant 1,4 à 2 fois l'ASC chez l'homme à la dose d'inotersen thérapeutique recommandée. Des diminutions sévères des taux de plaquettes associées à une augmentation des saignements ou des ecchymoses ont été observées chez certains singes. Les taux de plaquettes sont retournés à la normale à l'arrêt du traitement, mais ont chuté à des valeurs encore plus faibles lorsque l'administration d'inotersen a été reprise. Cela semble indiquer un mécanisme d'origine immunologique.

Dans toutes les espèces étudiées, il a été observé une absorption massive et persistante de l'inotersen par différents types de cellules dans de nombreux organes, notamment les monocytes/macrophages, les cellules épithéliales des tubules proximaux rénaux, les cellules de Kupffer dans le foie et les infiltrats histiocytaires dans les ganglions lymphatiques et aux sites d'injection. Chez le rat, l'accumulation d'inotersen dans le rein a été associée à une protéinurie à une exposition représentant 13,4 fois l'ASC chez l'homme à la dose d'inotersen thérapeutique recommandée. De plus, une diminution du poids du thymus due à une déplétion lymphocytaire a été observée chez la souris et le rat. Chez le singe, une infiltration lympho-histocytaire périvasculaire a été constatée dans de nombreux organes. Ces effets pro-inflammatoires ont été observés à des expositions représentant 1,4

à 6,6 fois l'ASC chez l'homme à la dose thérapeutique recommandée dans toutes les espèces animales étudiées et étaient accompagnées d'augmentations de différentes cytokines/chimiokines plasmatiques.

### Génotoxicité/carcinogénicité

L'inotersen n'a pas présenté de potentiel génotoxique *in vitro* et *in vivo* et n'a pas été cancérigène chez des souris transgéniques rasH2.

Après administration sous-cutanée d'inotersen à des rats Sprague-Dawley pendant une durée allant jusqu'à 94 semaines aux doses de 0,5 mg/kg, 2 mg/kg ou 6 mg/kg, il a été observé une incidence liée à la dose de fibrosarcomes sous-cutanés pléomorphes et de fibrosarcomes sous-cutanés (de type monomorphe) au site d'injection ou dans la région du site d'injection aux doses de 2 mg/kg et 6 mg/kg. La pertinence chez l'homme de ces observations est considérée comme faible.

### Toxicité sur la reproduction

Chez la souris et le lapin, l'inotersen n'a pas montré d'effets sur la fertilité, le développement embryofœtal ou postnatal à des doses représentant environ 3 fois la dose équivalente maximale recommandée chez l'homme. Le passage de l'inotersen dans le lait était faible chez la souris. Cependant, l'inotersen n'est pas pharmacologiquement actif chez la souris et le lapin. Par conséquent, seuls les effets liés à la chimie de l'inotersen pouvaient être mis en évidence dans ces études. Pourtant, il n'a pas été observé d'effet sur le développement embryonnaire et fœtal chez la souris avec un analogue de l'inotersen spécifique à cette espèce, qui était associé à une inhibition d'environ 60 % (valeurs individuelles allant jusqu'à une réduction de 90 %) de l'expression de l'ARNm du gène de la TTR.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Eau pour préparations injectables  
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)  
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

5 ans.

Tegsedi peut être conservé non réfrigéré pendant une durée allant jusqu'à 6 semaines à une température ne dépassant pas 30 °C. Si le produit n'est pas utilisé dans les 6 semaines, il doit être éliminé.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

1,5 mL de solution dans une seringue en verre de type 1 transparente préremplie.

Plaquette avec couvercle déchirable.

Boîtes de 1 ou 4 seringue(s) préremplie(s). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Tegsedi doit être examiné avant l'administration. La solution doit être limpide et incolore à jaune clair. Si la solution est trouble ou contient des particules visibles, le contenu ne doit pas être injecté.

Chaque seringue préremplie ne doit être utilisée qu'une fois et placée ensuite dans un collecteur d'aiguilles pour élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 6 juillet 2018

### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

ABF Pharmaceutical Services GmbH  
Brunnerstraße 63/18-19  
1230 Vienne  
AUTRICHE

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant la mise sur le marché de Tegsedi dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir avec l'autorité compétente nationale (ACN) du contenu et du format des matériels éducatifs, incluant les médias de communication, les modalités de distribution et tous les autres aspects du programme.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque État membre dans lequel Tegsedi est commercialisé, tous les patients auxquels il est prévu d'administrer le produit reçoivent une carte patient (format portefeuille), destinée à prévenir et/ou à réduire les risques importants identifiés de thrombopénie et glomérulonéphrite, les risques importants potentiels de toxicité oculaire due à une carence en vitamine A et de rejet du greffon hépatique et à rappeler aux patients :

- la nécessité d'avoir la carte sur eux en permanence pendant le traitement et jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement ;
- la liste des signes et symptômes de thrombopénie, de glomérulonéphrite, de toxicité oculaire due à une carence en vitamine A et de rejet du greffon hépatique, en soulignant que ceux-ci peuvent être sévères ou engager le pronostic vital, avec la recommandation aux patients de contacter immédiatement leur médecin ou de se rendre dans un service des urgences en cas d'apparition de ces signes ou symptômes ;
- la nécessité de se soumettre aux analyses de sang ou d'urine demandées par leur médecin ;
- la nécessité d'avoir une liste de tous les autres médicaments qu'ils utilisent lors de toute consultation d'un professionnel de santé.

En plus de l'invitation à remplir les coordonnées du médecin du patient et de la mention concernant la déclaration des effets indésirables, la carte patient doit également :

- informer les professionnels de santé que le patient est traité par Tegsedi, avec l'indication et les principaux risques du médicament ;
- informer les professionnels de santé qu'en raison des risques de thrombopénie et de glomérulonéphrite, le taux de plaquettes du patient doit être contrôlé au moins toutes les 2 semaines pendant toute la durée du traitement par l'inotersen, et que le rapport protéines/créatinine urinaires et le DFGe doivent être contrôlés au moins tous les 3 mois ou plus fréquemment si cela est cliniquement indiqué, en fonction de la présence d'une insuffisance rénale chronique et/ou d'une amylose rénale ;
- informer les professionnels de santé que si le taux de plaquettes diminue en dessous de  $25 \times 10^9/L$ , le traitement par Tegsedi doit être arrêté définitivement et qu'une corticothérapie est recommandée ;
- informer les médecins que le taux de plaquettes, le RPCU et le DFGe doivent être contrôlés pendant 8 semaines après l'arrêt du traitement ;
- informer les professionnels de santé qu'en cas de confirmation d'une glomérulonéphrite, le traitement par Tegsedi doit être arrêté immédiatement et que l'instauration précoce d'un traitement immunosuppresseur doit être envisagée ;
- informer les professionnels de santé que les taux d'enzymes hépatiques doivent être contrôlés 4 mois après l'instauration du traitement par Tegsedi, puis une fois par an ou plus fréquemment si cela est cliniquement indiqué afin de détecter les cas d'insuffisance hépatique. Les patients ayant reçu une transplantation hépatique doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme de rejet du greffon pendant le traitement par Tegsedi. Les paramètres de la fonction hépatique doivent être contrôlés tous les mois chez ces patients ;
- informer les professionnels de santé qu'il est recommandé d'adresser les patients à un ophtalmologiste s'ils développent des symptômes oculaires compatibles avec une carence en vitamine A ;
- informer les professionnels de santé que l'arrêt du traitement par Tegsedi doit être envisagé chez les patients qui présentent un rejet du greffon hépatique pendant le traitement.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE EXTÉRIEURE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tegsedi 284 mg solution injectable en seringue préremplie  
inotersen

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque seringue préremplie contient 284 mg d'inotersen (sous forme sodique).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également : acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
1 seringue préremplie  
4 seringues préremplies

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.  
À usage unique  
Soulever ici et tirer pour ouvrir

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.  
Après délivrance au patient, peut être conservé pendant 6 semaines à une température ne dépassant pas 30 °C. Si le produit n'est pas utilisé, il doit être éliminé.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Tegsedi

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**COUVERCLE DÉCHIRABLE DE LA PLAQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tegsedi 284 mg solution injectable en seringue préremplie  
inotersen

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Akcea Therapeutics

**3. DATE DE PÉREMPTION**

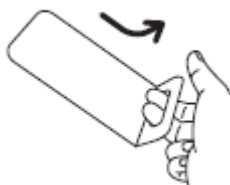
EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Voie sous-cutanée



1. Plier et casser d'un coup sec



2. Tirer pour ouvrir



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**SERINGUE PRÉREMPLIE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Tegsedi 284 mg solution injectable  
inotersen  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

1,5 mL

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### Tegsedi 284 mg solution injectable en seringue préremplie inotersen

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

#### **Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Tegsedi et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Tegsedi
3. Comment utiliser Tegsedi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Tegsedi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Tegsedi et dans quels cas est-il utilisé**

Tegsedi contient la substance active inotersen. Il est utilisé dans le traitement des adultes atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire. L'amylose à transthyrétine héréditaire est une maladie génétique qui entraîne l'accumulation de petites fibres d'une protéine appelée transthyrétine dans les organes du corps, ce qui les empêche de fonctionner correctement. Tegsedi est utilisé lorsque la maladie provoque des symptômes de polyneuropathie (atteinte des nerfs).

La substance active contenue dans Tegsedi, l'inotersen, est un type de médicament appelé inhibiteur de l'oligonucléotide antisens. Elle agit en réduisant la synthèse de transthyrétine par le foie et diminue ainsi le risque que des fibres de transthyrétine se déposent dans les organes du corps en provoquant des symptômes.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Tegsedi**

##### **N'utilisez jamais Tegsedi :**

- si vous êtes allergique à l'inotersen ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si les analyses montrent que vous avez un taux excessivement faible de plaquettes, les cellules présentes dans le sang qui s'agrègent entre elles pour contribuer à la coagulation sanguine ;
- si les analyses de la fonction rénale ou des protéines urinaires montrent des signes de troubles rénaux sévères ;
- si vous présentez une réduction sévère de la fonction hépatique (insuffisance hépatique).

## **Avertissements et précautions**

Avant que vous commenciez le traitement par Tegsedi, votre médecin demandera une numération sanguine, un bilan hépatique, un bilan rénal et le dosage de votre taux de protéines dans les urines. Vous ne serez traité(e) par Tegsedi que si tous les résultats de ces analyses sont à des valeurs acceptables et votre médecin répétera ces contrôles régulièrement pendant le traitement. Il est important que vous passiez ces analyses de sang régulièrement pendant toute la durée de votre traitement par Tegsedi.

### Thrombopénie

Tegsedi peut diminuer le taux de cellules présentes dans le sang responsables de la coagulation sanguine (plaquettes), ce qui peut entraîner une affection appelée thrombopénie à tout moment pendant le traitement par Tegsedi (voir rubrique 4). Si vous n'avez pas suffisamment de plaquettes, comme dans la thrombopénie, votre sang peut ne pas coaguler suffisamment rapidement pour arrêter de couler. Cela peut provoquer des ecchymoses ainsi que d'autres problèmes plus graves tels que des hémorragies et des saignements internes. Votre médecin demandera des analyses de sang pour contrôler votre taux de plaquettes avant le traitement et régulièrement pendant toute la durée du traitement par Tegsedi. Si vous arrêtez d'utiliser Tegsedi, votre taux de plaquettes devra être contrôlé 8 semaines après l'arrêt du traitement.

Si vous recevez des médicaments qui peuvent diminuer le taux de plaquettes ou empêcher le sang de coaguler, par exemple acide acétylsalicylique, clopidogrel, warfarine, héparine, rivaroxaban et dabigatran, vous devez informer votre médecin avant de commencer à utiliser Tegsedi.

Vous devrez consulter immédiatement votre médecin si vous présentez des ecchymoses inexplicables ou des petites taches rouges apparaissant sur la peau (appelées pétéchies), des saignements de coupures qui ne s'arrêtent pas ou des suintements, des saignements des gencives ou du nez, du sang dans les urines ou les selles, des saignements dans le blanc de l'œil. Appelez un service d'urgences médicales si vous présentez une raideur de la nuque ou des maux de tête intenses et inhabituels, car ces symptômes peuvent être causés par des saignements dans le cerveau.

### Glomérulonéphrite/troubles rénaux

La glomérulonéphrite est une affection dans laquelle les reins ne fonctionnent pas correctement en raison d'une atteinte rénale et d'une inflammation. Certains patients traités par l'inotersen ont développé cette affection. Les symptômes de glomérulonéphrite sont des urines mousseuses, des urines de couleur rose ou brune, la présence de sang dans les urines et une diminution du volume des urines.

Certains patients traités par l'inotersen ont également développé une diminution de la fonction rénale sans avoir présenté de glomérulonéphrite.

Votre médecin contrôlera votre fonction rénale avant le traitement et régulièrement pendant le traitement par Tegsedi. Si vous arrêtez d'utiliser Tegsedi, votre fonction rénale devra être contrôlée 8 semaines après l'arrêt du traitement. Si vous développez une glomérulonéphrite, votre médecin vous prescrira un traitement pour cette affection.

Si vous utilisez des médicaments qui provoquent une atteinte rénale ou altèrent la fonction rénale, par exemple des sulfamides, des antagonistes de l'aldostérone et certains types d'antalgiques, vous devez le signaler à votre médecin.

### Carence en vitamine A

Tegsedi peut diminuer le taux de vitamine A (appelée également rétinol) dans votre organisme. Votre médecin contrôlera ce taux et s'il est déjà faible, il devra être corrigé et tous les symptômes devront avoir disparu avant que vous commenciez le traitement par Tegsedi. Les symptômes d'un taux faible de vitamine A sont notamment :

- sécheresse oculaire, mauvaise vision, diminution de la vision nocturne, vision floue ou trouble.

Si vous avez des problèmes de vue ou d'autres problèmes oculaires pendant votre traitement par Tegsedi, vous devrez en parler à votre médecin. Votre médecin pourra vous adresser à un ophtalmologiste pour un bilan si nécessaire.

Votre médecin vous demandera de prendre une supplémentation en vitamine A chaque jour pendant le traitement par Tegsedi.

Un taux excessif ou insuffisant de vitamine A peut avoir des effets nocifs sur le développement précoce de l'enfant à naître. Par conséquent, les femmes en âge de procréer ne doivent pas être enceintes avant le début du traitement par Tegsedi et doivent utiliser une contraception efficace (voir la rubrique « *Grossesse et allaitement* » ci-dessous).

Si vous planifiez une grossesse, vous devrez arrêter le traitement par l'inotersen et la supplémentation en vitamine A et vous assurer que votre taux de vitamine A est revenu à la normale avant de tenter de concevoir.

En cas de grossesse non planifiée, vous devrez arrêter le traitement par l'inotersen. En raison de la longue activité de Tegsedi, votre taux faible de vitamine A peut toutefois persister. On ne sait pas si la poursuite de la supplémentation en vitamine A avec 3 000 UI par jour aura des effets nocifs sur votre l'enfant à naître pendant le premier trimestre de votre grossesse, mais cette dose ne doit pas être dépassée. Vous devrez reprendre la supplémentation en vitamine A pendant le deuxième et le troisième trimestres de votre grossesse si votre taux de vitamine A n'est pas encore normalisé, en raison du risque accru de carence en vitamine A pendant le troisième trimestre.

#### Rejet du greffon hépatique

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Tegsedi si vous avez reçu une transplantation hépatique. Des cas de rejet du greffon hépatique ont été rapportés chez des patients traités par Tegsedi. Votre médecin effectuera des contrôles à intervalles réguliers pour détecter un éventuel rejet pendant le traitement par Tegsedi.

#### **Enfants et adolescents**

Tegsedi ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

#### **Autres médicaments et Tegsedi**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament. Si vous êtes déjà traité(e) par l'un des médicaments suivants, il est important de le signaler à votre médecin :

- des médicaments utilisés pour prévenir les caillots sanguins ou qui diminuent le taux de plaquettes dans le sang, par exemple acide acétylsalicylique, héparine, warfarine, clopidogrel, rivaroxaban et dabigatran ;
- tout médicament pouvant altérer votre fonction rénale ou provoquer une atteinte rénale, par exemple sulfamides (utilisés comme antibactériens), anilides (utilisés pour traiter la fièvre, les courbatures et les douleurs), antagonistes de l'aldostérone (utilisés comme diurétiques) et alcaloïdes naturels de l'opium et autres opioïdes (utilisés pour traiter la douleur).

#### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament.

#### Femmes en âge de procréer

Tegsedi entraînera une diminution du taux de vitamine A dans votre organisme, une vitamine importante pour le développement normal du fœtus pendant la grossesse. On ne sait pas si une supplémentation en vitamine A peut compenser le risque de carence en vitamine A qui pourrait avoir des effets nocifs sur l'enfant à naître (voir « *Avertissements et précautions* » ci-dessus). Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace et une grossesse doit être exclue avant le début du traitement par Tegsedi.

### Grossesse

Vous ne devez pas utiliser Tegsedi si vous êtes enceinte, sauf avis contraire de votre médecin. Si vous êtes en âge de procréer et que vous avez l'intention d'être traitée par Tegsedi, vous devez utiliser une contraception efficace.

### Allaitement

Tegsedi peut passer dans le lait maternel. Vous devez consulter votre médecin afin de savoir si vous devez arrêter l'allaitement ou arrêter le traitement par Tegsedi.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il n'a pas été observé que l'utilisation de Tegsedi a un effet sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

## **3. Comment utiliser Tegsedi**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La posologie recommandée de Tegsedi est une dose de 284 mg d'inotersen.

Les doses doivent être administrées une fois par semaine. Toutes les doses suivantes doivent être administrées une fois par semaine le même jour de chaque semaine.

### Mode et voie d'administration

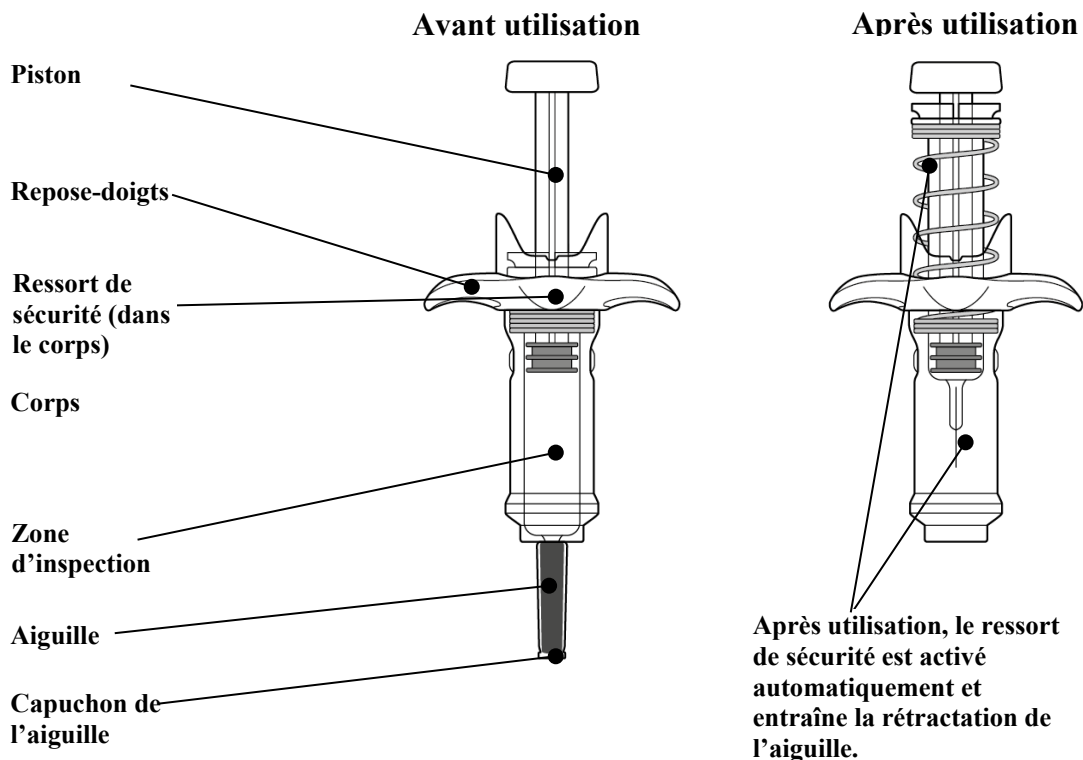
Tegsedi ne doit être administré qu'en injection sous la peau (voie sous-cutanée).

### Mode d'emploi

Avant que vous utilisiez votre seringue préremplie, votre médecin doit vous montrer ou montrer à votre aidant comment l'utiliser correctement. Si vous ou votre aidant avez des questions à poser, interrogez votre médecin.

Lisez le mode d'emploi avant de commencer à utiliser votre seringue préremplie et à chaque renouvellement de votre ordonnance. Il peut comporter de nouvelles informations.

### **Guide des composants**



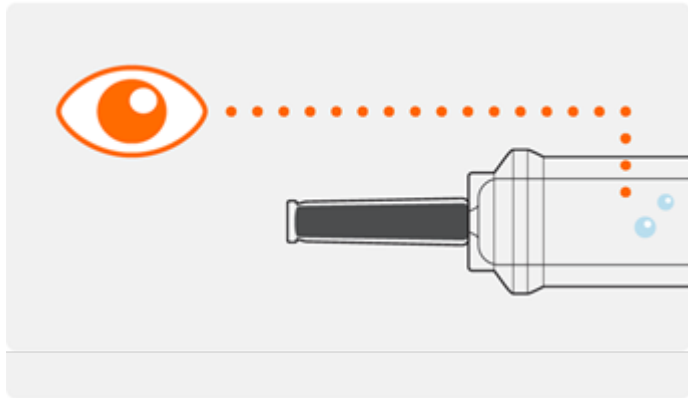
Chaque seringue préremplie contient une dose et ne doit être utilisée qu'une fois.

<b>AVERTISSEMENTS</b>
<p><b>Ne retirez pas</b> le capuchon de l'aiguille avant d'être arrivé(e) à l'<b>étape 6</b> de ces instructions et d'être prêt(e) à injecter Tegsedi.</p> <p><b>Ne partagez pas</b> votre seringue avec une autre personne et ne réutilisez pas votre seringue.</p> <p><b>N'utilisez pas</b> la seringue préremplie si elle est tombée sur une surface dure ou si elle est endommagée.</p> <p><b>Ne congelez pas</b> la seringue préremplie.</p> <p>Dans chacun de ces cas, éliminez la seringue préremplie dans un collecteur d'aiguilles et utilisez une seringue préremplie neuve.</p>
<b>PRÉPARATION</b>
<p><b>1. Rassemblez les accessoires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 seringue préremplie sortie du réfrigérateur ;</li> <li>- 1 lingette imprégnée d'alcool (non fournie) ;</li> <li>- 1 compresse de gaze ou un morceau de coton (non fournis) ;</li> <li>- 1 collecteur d'aiguilles (non fourni).</li> </ul> <p><b>N'injectez pas</b> le médicament avant d'avoir rassemblé les accessoires énumérés.</p>
<p><b>2. Préparez l'utilisation de votre seringue préremplie</b></p>

- Retirez la plaquette en plastique de la boîte et vérifiez la date de péremption. N'utilisez pas la seringue si la date de péremption est dépassée.
- Laissez la seringue préremplie atteindre la température ambiante (20 °C à 25 °C) pendant 30 minutes avant d'injecter le médicament. **Ne réchauffez pas** la seringue préremplie d'une autre façon. Par exemple, **ne la réchauffez pas** dans un four à micro-ondes ou dans de l'eau chaude ou près d'autres sources de chaleur.
- Sortez la seringue préremplie de la plaquette en tenant le corps de la seringue.

**N'actionnez pas** le piston.

### 3. Contrôlez le médicament dans la seringue préremplie

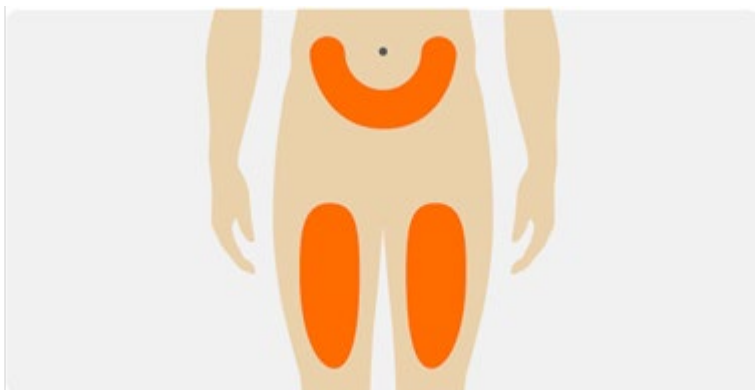


Examinez dans la zone d'inspection pour vérifier que la solution est limpide et incolore ou jaune clair. Il est normal de voir des bulles d'air dans la solution. Vous n'avez rien à faire pour cela.

**N'utilisez pas** le médicament si la solution est trouble, d'une couleur anormale ou contient des particules.

Si la solution est trouble, d'une couleur anormale ou contient des particules, éliminez la seringue préremplie dans un collecteur d'aiguilles et utilisez une seringue préremplie neuve.

### 4. Choisissez le site d'injection



Choisissez un site sur votre abdomen (ventre) ou sur la face avant de votre cuisse.

Le site d'injection peut également être situé sur la face externe du haut du bras si Tegsedî est administré par un aidant.

**N'injectez pas** dans la zone de 3 cm autour du nombril.

**N'injectez pas** au même endroit à chaque fois.

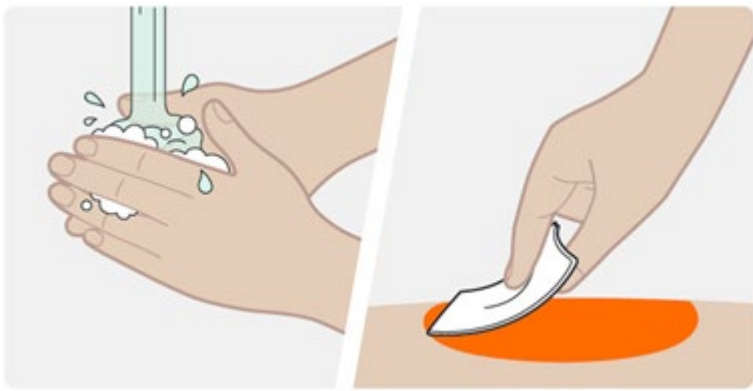
**N'injectez pas** dans une zone où la peau présente une ecchymose, une sensibilité, une rougeur ou une induration.

**N'injectez pas** dans des tatouages, des cicatrices ou une peau lésée.



**N'injectez pas** à travers un vêtement.

### 5. Nettoyez le site d'injection



Lavez-vous les mains à l'eau et au savon.

Nettoyez le site d'injection avec une lingette imprégnée d'alcool d'un mouvement circulaire.

Laissez la peau sécher à l'air.

Ne touchez plus la zone avant d'injecter le médicament.

## INJECTION

### 6. Retirez le capuchon de l'aiguille



Tenez la seringue préremplie par le corps, avec l'aiguille orientée à l'opposé de vous.

Retirez le capuchon de l'aiguille en tirant droit. Ne tournez pas pour le retirer.

Vous pourrez voir une goutte de liquide à l'extrémité de l'aiguille. C'est normal.

Ne touchez pas le piston avec les mains pour éviter de le pousser avant d'être prêt(e) à injecter.

**Ne retirez** le capuchon de l'aiguille qu'immédiatement avant d'injecter.

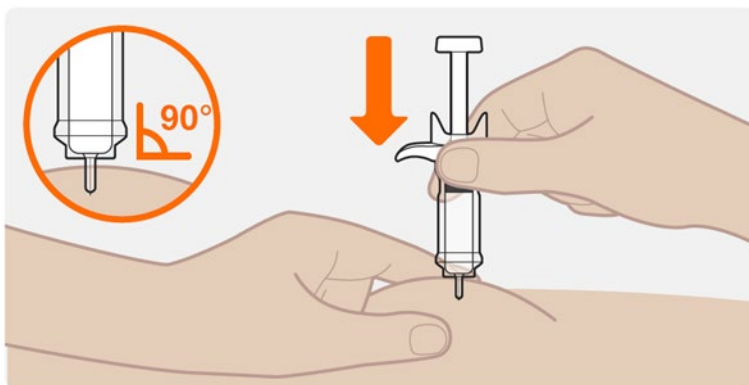
**Ne tirez pas** sur le capuchon pour le retirer tout en tenant la seringue préremplie par le piston. Tenez toujours la seringue par le corps.

**Ne laissez pas** l'aiguille toucher une surface.

**N'éliminez pas** les éventuelles bulles d'air présentes dans la seringue préremplie.

**Ne remplacez pas** le capuchon de l'aiguille sur la seringue préremplie.

### 7. Insérez l'aiguille



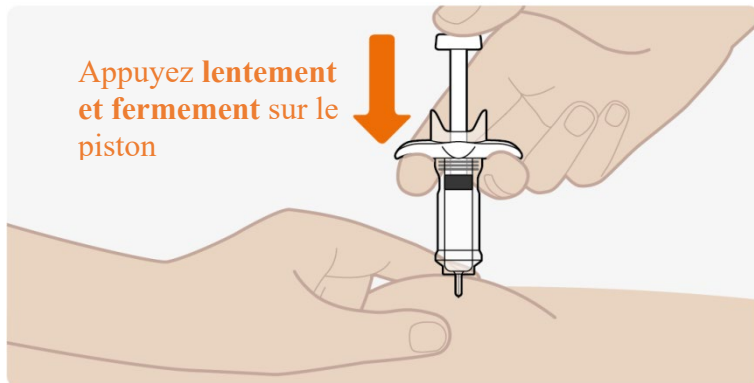
Tenez la seringue préremplie par une main.

Tenez la peau autour du site d'injection comme vous l'a montré votre professionnel de santé. Vous pouvez pincer doucement la peau sur le site d'injection ou administrer l'injection sans pincer la peau.

Insérez lentement l'aiguille à fond dans le site d'injection selon un angle de 90°.

**Ne tenez pas** la seringue préremplie par le piston ou ne poussez pas à nouveau sur le piston pour insérer l'aiguille.

## 8. Commencez l'injection



Appuyez lentement et fermement sur le piston jusqu'au bout jusqu'à ce que le médicament soit injecté. Assurez-vous que l'aiguille reste complètement insérée dans le site d'injection pendant que vous injectez le médicament.

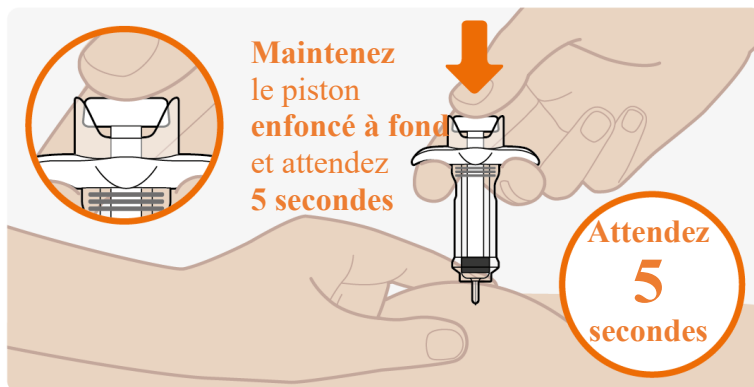
Il est important de pousser le piston à fond.

Votre seringue préremplie pourra émettre un « clic » lorsque vous appuyez sur le piston. C'est normal. Cela **ne signifie pas** que l'injection est terminée.

Le piston peut sembler raide vers la fin de l'injection. Vous pourrez avoir besoin d'appuyer un peu plus fort sur le piston pour garantir que vous l'avez poussé à fond.

**Ne relâchez pas** le piston.

## 9. Appuyez sur le piston

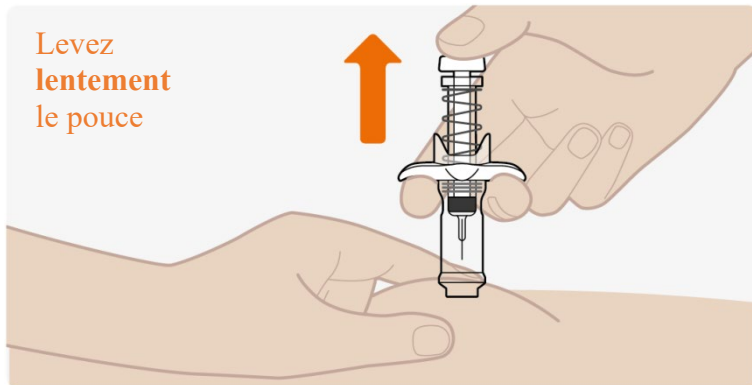


Appuyez fermement sur le piston à la fin de l'injection. Maintenez le piston enfoncé à fond et attendez **5 secondes**. Si vous relâchez le piston trop rapidement, une partie du médicament pourra être perdue.

Le piston commencera à remonter automatiquement, ce qui signifie qu'il a été enfoncé à fond.

Appuyez à nouveau si le piston ne commence pas à remonter automatiquement.

## 10. Terminez l'injection



Levez lentement le pouce sur le piston et laissez le ressort de sécurité pousser le piston vers le haut automatiquement.

L'aiguille doit maintenant être rétractée en toute sécurité à l'intérieur de la seringue préremplie et le ressort du mécanisme de sécurité doit être visible sur la face extérieure du piston.

Lorsque le piston s'arrête, votre injection est terminée.

Si le piston ne remonte pas automatiquement lorsque vous relâchez la pression, cela signifie que le ressort de sécurité ne s'est pas activé et vous devez appuyer à nouveau sur le piston, mais plus fort.

**Ne tirez pas** le piston vers le haut avec la main. Retirez l'ensemble de la seringue préremplie en tirant vers le haut.

**N'essayez pas** de replacer le capuchon sur l'aiguille rétractée.

**Ne frottez pas** le site d'injection.

## ÉLIMINATION ET PRÉCAUTIONS

### Éliminez la seringue préremplie usagée



Immédiatement après utilisation, placez la seringue préremplie usagée dans un collecteur d'aiguilles. Ne jetez pas la seringue préremplie avec vos ordures ménagères.

### Si vous avez utilisé plus de Tegsedi que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien ou rendez-vous au service des urgences d'un hôpital, même si vous ne présentez pas de symptômes.

### Si vous oubliez d'utiliser Tegsedi

En cas d'oubli d'une dose de Tegsedi, vous devez recevoir votre dose suivante dès que possible, sauf si la prochaine dose planifiée doit être administrée dans les deux jours ; dans ce cas, la dose oubliée doit être omise et la prochaine dose doit être administrée au moment prévu.

**Ne prenez pas** de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez d'utiliser Tegsedi**

N'arrêtez pas d'utiliser Tegsedi sans l'avis de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

### **Effets indésirables graves**

Si vous présentez l'un des effets indésirables suivants, arrêtez d'utiliser Tegsedi et contactez immédiatement votre médecin :

- Symptômes pouvant indiquer une glomérulonéphrite (dans laquelle les reins ne fonctionnent pas correctement), tels qu'urines mousseuses, urines de couleur rose ou brune, présence de sang dans les urines ou diminution du volume des urines. La glomérulonéphrite est un effet indésirable fréquent de l'inotersen (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10).
- Symptômes pouvant indiquer une thrombopénie (dans laquelle le sang ne coagule pas en raison d'un faible taux de plaquettes dans le sang), tels qu'ecchymoses inexplicables ou apparition de petites taches rouges sur la peau (appelées pétéchies), saignements de coupures qui ne s'arrêtent pas ou suintements, saignements des gencives ou du nez, sang dans les urines ou les selles, saignements dans le blanc de l'œil. Un faible taux de plaquettes dans le sang est un effet indésirable très fréquent de l'inotersen (peut affecter plus d'1 patient sur 10).

Appelez un service d'urgences médicales si vous présentez une raideur de la nuque ou des maux de tête intenses et inhabituels, car ces symptômes peuvent être causés par des saignements dans le cerveau.

### **Autres effets indésirables**

**Très fréquents** (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10)

- diminution du nombre de globules rouges, ce qui peut provoquer une pâleur de la peau et une faiblesse ou un essoufflement (anémie) ;
- maux de tête ;
- vomissements ou nausées (envie de vomir) ;
- augmentation de la température ;
- sensation de froid (frissons) ou tremblements ;
- douleur, rougeur, démangeaisons ou ecchymose au site d'injection ;
- gonflement des chevilles, des pieds ou des doigts (œdème périphérique).

**Fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- augmentation du nombre de globules blancs appelés éosinophiles dans le sang (éosinophilie) ;
- diminution de l'appétit ;
- évanouissement ou sensations vertigineuses, en particulier en passant en position debout (pression artérielle basse, hypotension) ;
- ecchymoses ;
- accumulation de sang dans les tissus, pouvant ressembler à une ecchymose sévère (hématome) ;
- démangeaisons ;

- éruption cutanée ;
- atteinte rénale provoquant une altération de la fonction rénale ou une insuffisance rénale ;
- modifications des résultats des analyses de sang et d'urine (pouvant indiquer une infection ou une atteinte hépatique ou rénale) ;
- symptômes de type grippal tels que fièvre, courbatures et frissons (syndrome pseudo-grippal) ;
- gonflement ou coloration anormale de la peau au site d'injection.

**Peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- Réaction allergique.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Tegsedi**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, la plaquette et la seringue préremplie après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Tegsedi peut être conservé non réfrigéré pendant une durée allant jusqu'à 6 semaines à une température ne dépassant pas 30 °C. Si ce médicament n'est pas conservé au réfrigérateur et n'est pas utilisé dans les 6 semaines, il doit être éliminé.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution est trouble ou contient des particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Tegsedi**

- La substance active est l'inotersen.
- Chaque seringue préremplie contient 284 mg d'inotersen.
- Les autres composants sont : eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique.

### **Comment se présente Tegsedi et contenu de l'emballage extérieur**

Tegsedi est une solution injectable limpide incolore à jaune clair (pH 7,5 à 8,8) en seringue préremplie.

Tegsedi est présenté en boîtes de 1 ou 4 seringue(s) préremplie(s).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

**Fabricant**

ABF Pharmaceutical Services GmbH  
Brunnerstraße 63/18-19  
1230 Vienne  
Autriche

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

---

**ANNEXE IV**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION  
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**



## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant l'inotersen, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur la thrombopénie avec une latence prolongée issues de signalements spontanés, le rapporteur du PRAC a conclu que les informations sur le produit des produits contenant de l'inotersen doivent être modifiées en conséquence.

Au vu des données disponibles sur la glomérulonéphrite issues des essais cliniques et de la surveillance après commercialisation, le rapporteur du PRAC a conclu que les informations sur le produit des produits contenant de l'inotersen doivent être modifiées en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

## **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'inotersen, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'inotersen demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.