

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TEGSEDI SOLUCIÓN INYECTABLE 284 mg/1,5 mL  
(INOTERSÉN)**

---

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tegsedi Solución Inyectable 284mg / 1,5mL (Inotersén).

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

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

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

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable (inyectable)

**Conforme a lo aprobado en el registro sanitario.****4. DATOS CLÍNICOS****4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tegsedi está indicado para el tratamiento de polineuropatía en estadio 1 o estadio 2<sub>2</sub> en pacientes adultos con amiloidosis familiar por transtiretina (ATTR).

**4.2 Posología y forma de administración**

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

**Posología**

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TEGSEDI SOLUCIÓN INYECTABLE 284 mg/1,5 mL  
(INOTERSÉN)**

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

Recuento de plaquetas ( $\times 10^9/l$ )	Frecuencia del control	Posología
> 100	Cada 2 semanas	Se debe continuar la administración semanal
$\geq 75$ a < 100*	Cada semana	Se debe reducir la frecuencia de administración a 284 mg cada 2 semanas
< 75*	Dos veces por semana hasta obtener 3 valores sucesivos superiores a 75, luego control semanal.	Se debe interrumpir la administración hasta alcanzar 3 valores sucesivos > 100. Al reiniciar el tratamiento se debe reducir la frecuencia de administración a 284 mg cada 2 semanas.
< 50 $\ddagger$ †	Dos veces por semana hasta obtener 3 valores sucesivos superiores a 75, luego control semanal. Contemplar un control más frecuente si hay otros factores de riesgo para hemorragia.	Se debe interrumpir la administración hasta obtener 3 valores sucesivos > 100. Al reiniciar el tratamiento se debe reducir la frecuencia de administración a 284 mg cada 2 semanas. Contemplar la administración de corticoides si hay otros factores de riesgo para hemorragia.
< 25†	A diario hasta obtener 2 valores sucesivos superiores a 25. Luego controlar dos veces por semana hasta obtener 3 valores sucesivos superiores a 75. Después, control semanal hasta que los valores sean estables.	Se debe suspender el tratamiento. Se recomiendan corticosteroides.

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

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

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

*Omisión de dosis*

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TEGSEDI SOLUCIÓN INYECTABLE 284 mg/1,5 mL  
(INOTERSÉN)**

---

Poblaciones especiales*Pacientes de edad avanzada*

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

*Insuficiencia renal*

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver sección 5.2). No se debe utilizar inotersén en pacientes con un cociente de proteína/creatinina en orina (CPCo)  $\geq 113$  mg/mmol (1 g/g) o una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe)  $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (ver sección 4.3).

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

*Insuficiencia hepática*

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

*Pacientes que se someten a trasplante hepático*

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

*Población pediátrica*

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

Forma de administración

Solo para vía subcutánea.

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

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

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

**4.3 Contraindicaciones**

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TEGSEDI SOLUCIÓN INYECTABLE 284 mg/1,5 mL  
(INOTERSÉN)**

---

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

Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe)  $<$  45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Insuficiencia hepática grave.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Trombocitopenia

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

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

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

##### Glomerulonefritis/deterioro de la función renal

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

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

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TEGSEDI SOLUCIÓN INYECTABLE 284 mg/1,5 mL  
(INOTERSÉN)**

---

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

#### Deficiencia de vitamina A

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

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

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

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

En caso de un embarazo no planificado, se debe interrumpir la administración de inotersén. Debido a la semivida prolongada de inotersén (ver sección 5.2), se puede presentar un déficit de vitamina A incluso después del cese del tratamiento. No se puede hacer ninguna recomendación sobre la continuación o interrupción de la administración de suplementos de vitamina A durante el primer trimestre de un embarazo no planificado. Si se continúa la suplementación de vitamina A, la dosis diaria no debe exceder las 3000 UI por día, dada la falta de datos que respalden dosis más elevadas. Posteriormente, se debe reanudar la suplementación de 3000 UI de vitamina A por día en el segundo y el tercer trimestre si los niveles plasmáticos de retinol todavía no han retornado a valores normales, debido al aumento del riesgo de deficiencia de vitamina A en el tercer trimestre.

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

#### Control del hígado

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TEGSEDI SOLUCIÓN INYECTABLE 284 mg/1,5 mL  
(INOTERSÉN)**

---

Rechazo de trasplante hepático

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

Precauciones previas al inicio de la administración de inotersén

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

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

**4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

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

**4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**Mujeres en edad fértil

El inotersén reducirá los niveles plasmáticos de vitamina A, que es crucial para el normal desarrollo fetal. Se desconoce si la suplementación de vitamina A será suficiente para reducir el riesgo para el feto (ver sección 4.4). Por este motivo, se debe evitar un embarazo antes del inicio del tratamiento con inotersén, y las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos.

Embarazo

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TEGSEDI SOLUCIÓN INYECTABLE 284 mg/1,5 mL  
(INOTERSÉN)**

---

### Lactancia

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

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

### Fertilidad

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

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

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

#### Tabla de reacciones adversas

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TEGSEDI SOLUCIÓN INYECTABLE 284 mg/1,5 mL  
(INOTERSÉN)**

Tabla 2. Lista de reacciones adversas en estudios clínicos

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas*Reacciones en la zona de inyección*

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



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TEGSEDI SOLUCIÓN INYECTABLE 284 mg/1,5 mL  
(INOTERSÉN)**

---

#### *Trombocitopenia*

El inotersén se asocia a reducciones en el recuento de plaquetas, lo que puede provocar trombocitopenia. En el estudio de fase 3 NEURO-TTR, se observaron reducciones en el recuento de plaquetas por debajo de lo normal ( $140 \times 10^9/L$ ) en el 54 % de los pacientes tratados con inotersén y 13 % de los pacientes con placebo; se observaron reducciones a menos de  $100 \times 10^9/L$  en el 23 % de los pacientes tratados con inotersén y el 2 % de los pacientes que recibían placebo; se observaron

recuentos de plaquetas confirmados de  $< 75 \times 10^9/L$  en 10,7 % de los pacientes tratados con inotersén. Tres pacientes (3 %) presentaron recuentos de plaquetas  $< 25 \times 10^9/L$ ; uno de estos pacientes sufrió una hemorragia intracraneal mortal. Se debe controlar a los pacientes para detectar trombocitopenia durante el tratamiento con inotersén (ver sección 4.4).

#### *Glomerulonefritis/deterioro de la función renal*

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

#### Inmunogenia

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

### **4.9 Sobredosis**

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

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

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

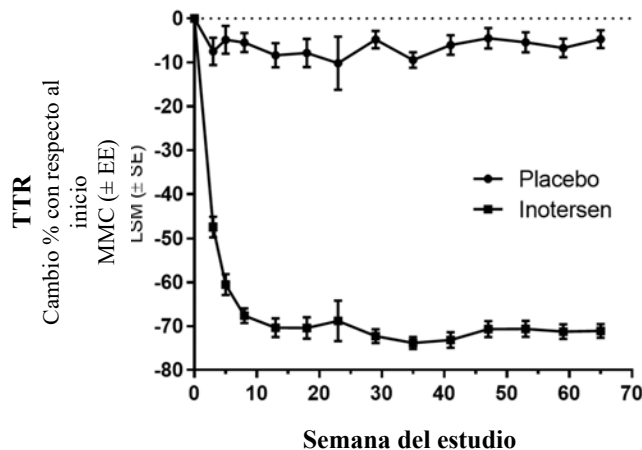
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TEGSEDI SOLUCIÓN INYECTABLE 284 mg/1,5 mL  
(INOTERSÉN)**Mecanismo de acción

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

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

Efectos farmacodinámicos

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



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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TEGSEDI SOLUCIÓN INYECTABLE 284 mg/1,5 mL**  
**(INOTERSÉN)**

Eficacia clínica y seguridad

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

**Tabla 3. Datos demográficos al inicio**

	Placebo (N=60)	Inotersén (N=112)
Edad (años), media (DE)	59,5 (14,05)	59,0 (12,53)
Edad 65 años y más, n (%)	26 (43,3)	48 (42,9)
Hombre, n (%)	41 (68,3)	77 (68,8)
mNIS+7, media (DE)	74,75 (39,003)	79,16 (36,958)
Norfolk QoL-DN, media (DE)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Estadio de la enfermedad, n (%)		
Estadio 1	42 (70,0)	74 (66,1)
Estadio 2	18 (30,0)	38 (33,9)
Mutación TTR V30M <sup>1</sup> , n (%)		
Sí	33 (55,0)	56 (50,0)
No	27 (45,0)	56 (50,0)
Tratamiento previo con tafamidis o diflunisal <sup>1</sup> , n (%)		
Sí	36 (60,0)	63 (56,3)
No	24 (40,0)	49 (43,8)
CAF-TTR <sup>2</sup> , n (%)	33 (55,0)	75 (66,4)
PAF-TTR Duración de la enfermedad <sup>3</sup> (meses) media (DE)	64,0 (52,34)	63,9 (53,16)
CAF-TTR Duración de la enfermedad <sup>3</sup> (meses) media (DE)	34,1 (29,33)	44,7 (58,00)

<sup>1</sup> Basado en la base de datos clínicos<sup>2</sup> Definida como todos los pacientes con un diagnóstico de cardiopatía amiloide familiar por transtiretina (CAF-TTR) al ingreso al estudio o engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo > 1,3 cm en el ecocardiograma, sin antecedentes conocidos de hipertensión persistente<sup>3</sup> Duración a partir del inicio de los síntomas a la fecha del consentimiento informado

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TEGSEDI SOLUCIÓN INYECTABLE 284 mg/1,5 mL  
(INOTERSÉN)**

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

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

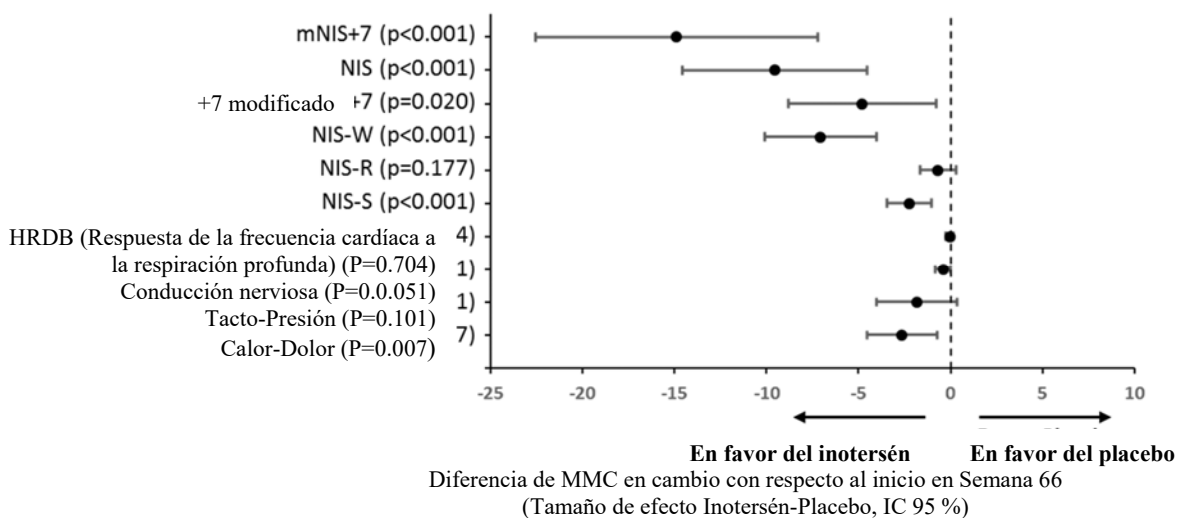
	mNIS+7		Norfolk-QoL-DN	
	Placebo (N=60)	Inotersén (N=112)	Placebo (N=60)	Inotersén (N=112)
Valor inicial				
n	60	112	59	111
Media (DE)	74,75 (39,003)	79,165 (36,958)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Cambio Semana 66				
n	60	112	59	111
MMC (EE)	25,43 (3,225)	10,54 (2,397)	12,94 (2,840)	4,38 (2,175)
IC 95 %	19,11, 31,75	15,85, 15,24	7,38, 18,51	0,11, 8,64
Diferencia en MMC (Tegsedí – Placebo)		-14,89		-8,56
IC 95 %		-22,55; -7,22		-15,42, -1,71
Valor de p		<0,001		0,015

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

Subgrupo	mNIS+7			Norfolk-QoL-DN		
	n (Placebo, Inotersén)	Cambio respecto al inicio Inotersén – placebo Diferencia MMC (EE)	Valor p	n (Placebo, Inotersén)	Cambio respecto al inicio Inotersén – placebo Diferencia MMC (EE)	Valor p
Semana 66						
V30M	32-58	-13,52 (3,795)	$p < 0,001$	32-58	-8,14 (3,998)	$p = 0,042$
No V30	28-54	-19,06 (5,334)	$p < 0,001$	27-53	-9,87 (4,666)	$p = 0,034$
Enfermedad Estadio I	39-74	-12,13 (3,838)	$p < 0,002$	38-73	-8,44 (3,706)	$p = 0,023$
Enfermedad Estadio II	21-38	-24,79 (5,601)	$p = 0,001$	21-38	-11,23 (5,271)	$p = 0,033$

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TEGSEDI SOLUCIÓN INYECTABLE 284 mg/1,5 mL  
(INOTERSÉN)**

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



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

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

Población pediátrica

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TEGSEDI SOLUCIÓN INYECTABLE 284 mg/1,5 mL  
(INOTERSÉN)**

---

**5.2. Propiedades farmacocinéticas**Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

Poblaciones especiales

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

*Población de edad avanzada*

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

*Insuficiencia renal*

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TEGSEDI SOLUCIÓN INYECTABLE 284 mg/1,5 mL  
(INOTERSÉN)**

---

*Insuficiencia hepática*

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

**5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**Toxicología

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

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

Genotoxicidad/potencial carcinogénico

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

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

Toxicidad reproductiva

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TEGSEDI SOLUCIÓN INYECTABLE 284 mg/1,5 mL  
(INOTERSÉN)**

---

**6. DATOS FARMACÉUTICOS**

**6.1 Lista de excipientes**

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

**6.2 Incompatibilidades**

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

**6.3 Periodo de validez**

5 años.

**6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

**Conforme a lo aprobado en el registro sanitario.**

Tamaño de envase de- **Conforme a lo aprobado en el registro sanitario.**

**6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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

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

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

Fecha de revisión SmPC: 01/11/2022.

Versión 1-CL, noviembre de 2022.