

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AU PATIENT

**P<sup>r</sup>TEGSEDI<sup>MC</sup>**

injection d'inotersen

Solution; 284 mg d'inotersen/1,5 mL par seringue (189 mg d'inotersen/mL [sous forme de sodium d'inotersen])

Autres médicaments agissant sur le système nerveux

**Fabricant :**

Akcea Therapeutics, Inc.  
22 Boston Wharf Rd  
9<sup>th</sup> Floor  
Boston MA 02210  
États-Unis

Date d'approbation initiale :  
2 octobre 2018

Date de révision :  
1 mars 2022

**Importé par :**

Progress Therapeutics Inc.  
14-320 Harry Walker Parkway North  
Newmarket ON  
L3Y 7B4

**Distribution :**

Innomar Strategies Inc.  
3470 Superior Court  
Oakville ON L6L 0C4  
Canada

N° de contrôle de la présentation : 256844

## MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À L'ÉTIQUETAGE

7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire	02/2022
--	---------

### TABLE DES MATIÈRES

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À L'ÉTIQUETAGE..</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Patients pédiatriques.....	4
1.2 Patients gériatriques .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ DE MISES EN GARDE ET DE PRÉCAUTIONS IMPORTANTES....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et ajustement de la posologie.....	6
4.3 Administration.....	8
4.4 Reconstitution.....	9
4.5 Dose oubliée .....	9
<b>5 SURDOSAGE.....</b>	<b>9</b>
<b>6 FORMES DE POSOLOGIE, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>10</b>
7.1 Populations particulières .....	12
7.1.1 Femmes enceintes.....	12
7.1.2 Allaitement .....	13
7.1.3 Patients pédiatriques.....	13
7.1.4 Patients gériatriques .....	13
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>13</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	13
8.2 Effets indésirables graves du médicament .....	14
8.3 Effets indésirables les plus fréquents du médicament.....	14
8.3.1 Événements indésirables menant au retrait de l'étude ou à l'arrêt du traitement..	17
8.3.2 Événements indésirables menant à la diminution ou à l'interruption de la posologie .....	17
8.3.3 Traitement concomitant d'un symptôme des effets indésirables du médicament.	17
8.4 Effets indésirables ciblés .....	18
8.4.1 Thrombocytopénie.....	18
8.4.2 Glomérulonéphrite et détérioration de la fonction rénale .....	18
8.4.3 Événements indésirables au site d'injection.....	18

8.5	Immunogénicité.....	18
8.6	Effets indésirables lors des essais cliniques (patients pédiatriques).....	18
8.7	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	18
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS.....</b>	<b>19</b>
9.1	Vue d'ensemble.....	19
9.2	Interactions médicamenteuses.....	19
9.3	Interactions entre le médicament et les aliments.....	19
9.4	Interactions entre le médicament et les plantes.....	19
9.5	Interactions entre le médicament et les essais en laboratoire.....	19
<b>10</b>	<b>MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>19</b>
10.1	Mécanisme d'action.....	19
10.2	Pharmacodynamique.....	20
10.3	Pharmacocinétique.....	20
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION.....</b>	<b>21</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION.....</b>	<b>22</b>
<b>13</b>	<b>DONNÉES PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>23</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>24</b>
14.1	Plan de l'essai et données démographiques.....	24
14.2	Résultats de l'étude.....	25
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>26</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>26</b>
16.1	Pharmacocinétique.....	26
16.2	Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité.....	26
16.3	Toxicologie et/ou pharmacologie chez l'animal.....	27
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>	<b>29</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

TEGSEDI<sup>MC</sup> (solution d'inotersen pour injection sous-cutanée) est indiqué pour le traitement de polyneuropathie de stade 1 ou 2 chez des patients adultes avec amylose héréditaire de la transthyrétine (ATTR héréditaire)

#### 1.1 Patients pédiatriques

Patients pédiatriques (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 1.2 Patients gériatriques

**Patients gériatriques (≥ 65 ans) :** L'étude clinique pivot permet de croire que l'administration du produit à des patients âgés n'est pas associée à des différences importantes d'innocuité ou d'efficacité. La prudence s'impose pour ces patients, particulièrement en ce qui concerne la thrombocytopénie.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

TEGSEDI est contre-indiqué pour les patients qui :

- présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa formulation, y compris les ingrédients non médicamenteux, ou à un composant du contenant (pour consulter une liste complète, voir [FORMES DE POSOLOGIE, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#));
- ont un taux de plaquettes inférieur à  $100 \times 10^9/L$  avant de commencer le traitement;
- ont un rapport protéinurie/créatininurie (RPC) supérieur ou égal à 113 mg/mmol (1 g/g) avant de commencer le traitement;
- ont un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGE) inférieur à 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> avant de commencer le traitement;
- ont une insuffisance hépatique sévère avant de commencer le traitement.

### 3 ENCADRÉ DE MISES EN GARDE ET DE PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Thrombocytopénie

TEGSEDI est associé à une diminution du taux de plaquettes, ce qui peut entraîner une thrombocytopénie (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Surveiller le taux de plaquettes pendant le traitement par TEGSEDI et au cours des huit semaines après l'arrêt du traitement.

Les recommandations pour les ajustements de la fréquence de suivi et de la posologie de TEGSEDI sont précisées dans le [tableau 1](#) (voir [Dose recommandée et ajustement de la posologie](#)).

Il faut expliquer aux patients qu'ils doivent immédiatement consulter leur médecin en cas de saignements inhabituels ou prolongés (par exemple, pétéchie, hématome spontané, saignement sous-conjonctival, saignement de nez), de raideur de la nuque de mal de tête intense et atypique.

Une grande prudence s'impose pour les patients âgés (qui présentent un risque accru de saignement), les patients qui prennent des médicaments antithrombotiques ou antiplaquettaires ou d'autres médicaments qui pourraient diminuer le taux de plaquettes (voir [INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS](#)) et les patients ayant des antécédents d'événements hémorragiques majeurs.

#### Glomérulonéphrite

Des patients traités par TEGSEDI ont souffert de glomérulonéphrite. Une surveillance attentive du RPC et du DFGE est importante pendant le traitement par TEGSEDI (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Troubles rénaux et Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

### 4 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

Les facteurs suivants doivent être pris en compte pour la posologie de TEGSEDI :

- TEGSEDI est associé à une diminution du taux de plaquettes, ce qui peut entraîner la thrombocytopénie (voir [Mises en garde et précautions – Troubles hématologiques](#)). Il faut donc :
  - mesurer le taux de plaquettes avant le traitement par TEGSEDI et tel que prescrit après le début du traitement (voir [Dose recommandée et ajustement de la posologie](#) et [Mises en garde et précautions – Surveillance et épreuves de laboratoire](#));
  - ne pas prescrire de traitement par TEGSEDI aux patients dont le taux de plaquettes est inférieur à  $100 \times 10^9/L$ ;
  - surveiller régulièrement le taux de plaquettes (voir [Dose recommandée et ajustement de la posologie](#));
  - ajuster la posologie selon les paramètres biologiques (voir [Dose recommandée et ajustement de la posologie](#)).
- Des patients traités par TEGSEDI ont souffert de glomérulonéphrite. Il faut donc :
  - mesurer le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGE) et le rapport protéinurie/créatininurie (RPC) avant de commencer le traitement par TEGSEDI et

tel que prescrit après le début du traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** – *Surveillance et épreuves de laboratoire*);

- ne pas prescrire le traitement par TEGSEDI aux patients dont le rapport protéinurie/créatininurie (RPC) est supérieur ou égal à 113 mg/mmol (1 g/g) ou le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGE) est inférieur à 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>;
- surveiller régulièrement la fonction rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** – *Surveillance et épreuves de laboratoire*).
- Il faut corriger toute concentration plasmatique de vitamine A (taux de rétinol) sous la limite inférieure de la normale (LIN) et résoudre tout symptôme oculaire ou toute indication d'une carence en vitamine A avant de commencer le traitement par TEGSEDI.

#### **4.2 Dose recommandée et ajustement de la posologie**

Le traitement doit être commencé et demeurer sous la supervision d'un médecin ayant l'expérience du traitement de patients souffrant d'amylose de la transthyrétine héréditaire.

La dose recommandée de TEGSEDI est de 284 mg d'inotersen (300 mg sous forme de sodium d'inotersen) injectée une fois par semaine par voie sous-cutanée à l'aide d'une seringue préremplie unidose avec dispositif de sécurité.

Pour une posologie constante, il faut expliquer aux patients que l'injection doit toujours avoir lieu le même jour de la semaine.

Les patients qui sont traités avec TEGSEDI doivent prendre un supplément oral correspondant à l'apport quotidien recommandé (AQR) de vitamine A (environ 3 000 IU de vitamine A par jour). Il faut continuer l'apport supplémentaire de vitamine A pendant tout le traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** – *Troubles ophtalmologiques*).

##### **Diminution du taux de plaquettes :**

Ajustement de la posologie en cas de diminution du taux de plaquettes

TEGSEDI est associé à une diminution du taux de plaquettes, ce qui peut entraîner une thrombocytopénie. La posologie doit être modifiée en fonction des paramètres biologiques selon le tableau suivant :

**Tableau 1** Recommandations pour la surveillance et le traitement par TEGSEDI en fonction du taux de plaquettes

Taux de plaquettes (x 10 <sup>9</sup> /L)	Fréquence de suivi	Posologie
> 100	Toutes les deux semaines	Continuer la dose hebdomadaire.
≥ 75 et < 100*	Chaque semaine	Réduire la fréquence de la dose à 284 mg toutes les deux semaines. Recommencer la dose hebdomadaire quand le taux de plaquettes redevient supérieur à 100.
< 75*	Deux fois par semaine jusqu'à l'obtention de trois valeurs consécutives supérieures à 75 x 10 <sup>9</sup> /L, puis surveiller chaque semaine.	Interrompre le traitement jusqu'à obtenir trois valeurs consécutives supérieures à 100. Au moment de reprendre le traitement, réduire la fréquence de la dose à 284 mg toutes les deux semaines.
< 50‡†	Deux fois par semaine jusqu'à l'obtention de trois valeurs consécutives supérieures à 75, puis surveiller chaque semaine. Envisager d'augmenter la fréquence de surveillance si d'autres facteurs de risque de saignement sont présents.	Interrompre le traitement jusqu'à obtenir trois valeurs consécutives supérieures à 100. Au moment de reprendre le traitement, réduire la fréquence de la dose à 284 mg toutes les deux semaines. Envisager la prise de corticostéroïdes si d'autres facteurs de risque de saignement sont présents.
< 25†	Chaque jour jusqu'à l'obtention de deux valeurs consécutives supérieures à 25. Puis, surveiller deux fois par semaine jusqu'à obtenir trois valeurs consécutives supérieures à 75. Puis, surveiller chaque semaine jusqu'à stabilisation.	Arrêter le traitement. La prise de corticostéroïdes est recommandée.

\* Si le test suivant confirme les résultats du premier test, il faut modifier la fréquence de suivi et la posologie selon les recommandations du tableau.

‡ Les autres facteurs de risque de saignement incluent un âge supérieur à 60 ans, la prise de médicaments anticoagulants ou antiplaquetaires ainsi que des antécédents d'événements hémorragiques majeurs.

† Il est fortement recommandé, sauf si l'administration de corticostéroïdes est contre-indiquée, d'administrer des glucocorticoïdes au patient pour remédier à la diminution du taux de plaquettes. Les patients qui arrêtent le traitement de TEGSEDI en raison d'un taux de plaquettes inférieur à 25 x 10<sup>9</sup>/L ne devraient pas recommencer le traitement.

**Insuffisance rénale :** Comme TEGSEDI est fortement lié aux protéines et éliminé dans une faible proportion par les reins, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour les patients atteints d'une insuffisance rénale de légère à modérée. Aucune donnée n'est disponible pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Des patients traités par TEGSEDI ont souffert de glomérulonéphrite.

**Insuffisance hépatique :** TEGSEDI n'a pas été évalué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique connue ou chez les patients ayant déjà subi une transplantation hépatique. TEGSEDI n'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 dans le foie (voir [Pharmacocinétique – Métabolisme](#)).

TEGSEDI est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère. Surveiller les enzymes du foie avant d'administrer le médicament et tous les quatre mois après le début du traitement. Chez les patients ayant des antécédents de transplantation hépatique, surveiller l'ALAT, l'AST et la bilirubine totale sur une base mensuelle. Le traitement par TEGSEDI doit être interrompu chez les patients ayant subi une transplantation hépatique antérieure qui développent des signes de rejet de greffe (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hépatique](#)).

**Patients pédiatriques :** Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pédiatrique (voir [INDICATIONS – Patients pédiatriques](#)).

**Patients gériatriques :** Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire pour les patients de 65 ans et plus (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, Patients gériatriques](#)).

### 4.3 Administration

TEGSEDI doit être administré de la façon suivante :

- TEGSEDI est prévu pour l'injection par voie sous-cutanée seulement.
- La première injection administrée par le patient ou un soignant doit se faire sous la supervision d'un professionnel de la santé dûment qualifié. Les patients ou soignants doivent être formés à l'injection par voie sous-cutanée de TEGSEDI conformément au Mode d'emploi (voir [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AU PATIENT](#)).
- Les sites d'injection sont, entre autres, l'abdomen, le haut des cuisses ou la partie arrière du haut des bras. Il est important d'alterner les sites d'injection.
  - Si l'injection se fait dans le haut du bras, elle devrait être administrée par une personne autre que le patient.
  - Il faut éviter d'injecter à la hauteur de la taille ou sur d'autres sites présentant une possibilité de pression ou de frottement contre les vêtements.
  - TEGSEDI ne doit pas être injecté là où la peau présente des blessures ou une maladie cutanée.
  - Il faut aussi éviter les tatouages et les cicatrices.
- La seringue préremplie de TEGSEDI doit être à température ambiante avant l'injection.
  - La sortir du réfrigérateur (température entre 2 °C et 8 °C) au moins 30 minutes avant l'utilisation.
  - Ne pas utiliser d'autres méthodes pour réchauffer la solution.
- N'utiliser les seringues préremplies qu'une fois.



Inspecter TEGSEDI visuellement avant de l'administrer. La solution devrait être translucide et d'incolore à jaune pâle. Si la solution est trouble ou contient des particules visibles, ne pas en injecter le contenu et retourner le produit à la pharmacie. Ne pas injecter TEGSEDI si la date d'expiration sur l'emballage est dépassée (voir [CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION](#) et [INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION](#)).

#### 4.4 Reconstitution

TEGSEDI est fourni dans une seringue préremplie unidose avec dispositif de sécurité et ne requiert donc pas de reconstitution.

#### 4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, le patient doit la prendre le plus tôt possible, sauf si la prochaine dose est prévue dans les deux jours suivants. Dans ce cas, le patient doit sauter la dose oubliée et prendre la prochaine dose prévue au jour prévu.

### 5 SURDOSAGE

Pendant les évaluations préalables à la mise en marché de TEGSEDI, aucun cas de surdosage n'a été signalé.

En cas d'éventuel surdosage, une prise en charge médicale adaptée est nécessaire, y compris la consultation d'un professionnel de la santé et la surveillance étroite de l'état clinique du patient.

La fonction rénale et le taux de plaquettes doivent faire l'objet d'une surveillance régulière.

Pour la gestion d'un surdosage médicamenteux suspecté, communiquez avec votre centre antipoison régional.

### 6 FORMES DE POSOLOGIE, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 Formes de posologie, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme de posologie, concentration, composition	Ingrédients non médicamenteux
Injection par voie sous-cutanée	Seringue préremplie unidose contenant une solution de 284 mg d'inotersen (300 mg de sodium d'inotersen)/1,5 mL	Acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et eau pour l'injection

TEGSEDI est offert sous forme de solution stérile, sans conservateur, translucide, d'incolore à jaune pâle, pour injection à l'aide d'une seringue de verre préremplie unidose contenant 1,5 mL de solution (dose de 284 mg) avec dispositif de sécurité. TEGSEDI est offert dans un conditionnement contenant quatre seringues préremplies. Il est à usage unique; jeter toute partie non utilisée.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Conduite et utilisation de machinerie

Aucune influence de TEGSEDI n'a été démontrée sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines.

### Troubles hématologiques

TEGSEDI est associé à une diminution du taux de plaquettes, ce qui peut entraîner une thrombocytopénie (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Il est important de surveiller de près le risque de thrombocytopénie pendant le traitement de TEGSEDI et de suivre les recommandations de surveillance et de traitement sur le taux de plaquettes indiquées au [tableau 1](#) (voir [Dose recommandée et ajustement de la posologie](#)). Vérifier le taux de plaquettes avant de commencer le traitement, en faire le suivi pendant le traitement toutes les deux semaines ou plus souvent au besoin (voir [tableau 1](#)) et continuer de le surveiller pendant huit semaines après le traitement.

Prescrire TEGSEDI en faisant preuve d'une prudence particulière pour les patients qui prennent des médicaments antithrombotiques ou antiplaquettaires ou d'autres médicaments pouvant diminuer le taux de plaquettes, les patients qui ont des antécédents de saignement grave ou les personnes âgées, qui pourraient avoir un risque accru de saignement.

Il faut expliquer aux patients qu'ils doivent immédiatement consulter leur médecin en cas de saignements inhabituels ou prolongés (par exemple, pétéchies, hématomes spontanés, saignement sous-conjonctival, saignements de nez, etc.), une raideur de la nuque ou un mal de tête intense et atypique.

### Hépatique

Le foie est un site d'accumulation d'oligonucléotides antisens. Dans les études cliniques, 8% des patients traités par TEGSEDI ont présenté une augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) au moins 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) contre 3% des patients sous placebo. Un patient de l'étude clinique a connu une augmentation de l'ALAT plus de 30 fois la LSN. Après un cycle de corticostéroïdes et l'arrêt de TEGSEDI, l'ALAT du patient est revenu à des taux normaux. Pour certains patients, l'utilisation continue de TEGSEDI a donné lieu à un retour à la normale des anomalies hépatiques détectées par les tests de laboratoire.

Dans les études cliniques, des cas démontrés ou possibles de maladie biliaire à médiation immunitaire sont survenus chez des patients traités par TEGSEDI. Il y a eu un seul cas d'hépatite auto-immune avec cirrhose biliaire primitive chez un patient ayant des antécédents familiaux de cirrhose biliaire primitive, ainsi qu'un seul cas d'obstruction biliaire d'étiologie peu claire.

Surveiller l'alanine aminotransférase (ALAT), l'aspartate aminotransférase (AST) et la bilirubine totale au départ et tous les quatre mois pendant le traitement par TEGSEDI. Si un patient développe des signes ou symptômes cliniques suggérant une dysfonction hépatique (par exemple, nausées, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, anorexie ou jaunisse et/ou urine foncée inexplicables), mesurer rapidement les transaminases sériques et la bilirubine totale et interrompre ou cesser le traitement par TEGSEDI, selon le cas.

Rejet de greffe de foie

Dans une étude clinique, des cas de rejet de greffe de foie ont été signalés 2 à 4 mois après le début de TEGSEDI chez des patients dont les allogreffes hépatiques étaient auparavant cliniquement stables (depuis plus de 10 ans) avant de commencer TEGSEDI. Dans ces cas, l'état des patients s'est amélioré sur le plan clinique et les taux de transaminases se sont normalisés après l'administration de glucocorticoïdes et l'arrêt de TEGSEDI. Chez les patients ayant des antécédents de transplantation hépatique, surveiller l'ALAT, l'AST et la bilirubine totale sur une base mensuelle. Arrêter TEGSEDI chez les patients qui développent des signes de rejet de greffe de foie.

## **Systeme immunitaire**

- **Réactions d'hypersensibilité/production d'anticorps**

TEGSEDI peut provoquer des réactions d'hypersensibilité. Dans les études cliniques, des patients traités avec TEGSEDI ont cessé le traitement en raison d'une réaction d'hypersensibilité. Des anticorps contre TEGSEDI étaient présents lorsque cette réaction s'est produite. Cette réaction est généralement survenue dans un délai de 2 heures suivant l'administration de TEGSEDI et comprenait des maux de tête, une douleur thoracique, une hypertension, des frissons, des bouffées vasomotrices, une dysphagie, un érythème palmaire, une éosinophilie, des mouvements choréiques involontaires, une arthralgie, une myalgie et des symptômes d'allure grippale. Si une réaction d'hypersensibilité se produit, cesser l'administration de TEGSEDI et amorcer un traitement approprié. Ne pas utiliser TEGSEDI chez les patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité à ce produit.

## **Immunogénicité**

Dans l'étude pivot de phase II et III, la présence d'anticorps antimédicaments a été détectée chez 30,4 % des patients recevant TEGSEDI après 15 mois de traitement. Aucun effet n'a été observé sur les propriétés pharmacocinétiques ( $C_{max}$ , AUC ou demi-vie) ni sur l'efficacité de TEGSEDI en présence d'anticorps antimédicaments, mais les patients présentant des anticorps antimédicaments ont enregistré davantage de réactions au site d'injection.

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Troubles hématologiques : Surveiller le taux de plaquettes toutes les deux semaines pendant le traitement de TEGSEDI et ajuster la posologie selon les recommandations (voir [Dose recommandée et ajustement de la posologie](#)).

Glomérulonéphrite : Surveiller le RPC et le DFGE tous les trois mois ou plus souvent selon les indications cliniques et les antécédents de maladie rénale chronique et d'amylose rénale. Surveiller le RPC et le DFGE toutes les huit semaines après l'arrêt du traitement. Les patients dont le RPC est égal ou supérieur à deux fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou dont le DFGE est inférieur à 60 mL/min, des résultats confirmés par de nouveaux tests et pour lesquels il n'existe pas d'autre explication, doivent être suivis toutes les quatre semaines.

Si le DFGE diminue de plus de 30 % et qu'il n'existe pas d'autre explication, il faut envisager d'interrompre l'administration de TEGSEDI le temps de mieux en déterminer la cause.

Si le RPC est supérieur ou égal à 2 g/g (226 mg/mmol) et que ces résultats sont confirmés par d'autres tests, interrompre l'administration de TEGSEDI le temps de mieux évaluer le risque de glomérulonéphrite aiguë. Si une glomérulonéphrite aiguë est confirmée, arrêter TEGSEDI de manière définitive. Une fois la glomérulonéphrite écartée, l'administration peut recommencer si les indications cliniques sont favorables et après l'amélioration de la fonction rénale.

Il faut envisager l'instauration précoce d'une thérapie immunosuppressive si un diagnostic de

glomérulonéphrite est confirmé.

La prudence s'impose pour les médicaments néphrotoxiques et autres médicaments pouvant nuire à la fonction rénale.

Fonction hépatique : surveiller l'alanine aminotransférase (ALAT), l'aspartate aminotransférase (AST) et la bilirubine totale au départ et tous les quatre mois pendant le traitement par TEGSEDI. Chez les patients ayant des antécédents de transplantation hépatique, surveiller l'ALAT, l'AST et la bilirubine totale sur une base mensuelle.

## **Troubles ophtalmologiques**

### Vitamine A

Les patients qui sont traités avec TEGSEDI doivent prendre un supplément oral correspondant à l'apport quotidien recommandé (AQR) de vitamine A (environ 3 000 IU de vitamine A par jour) pour réduire le risque de toxicité oculaire causé par une carence en vitamine A. Il faut continuer la supplémentation en vitamine A pendant tout le traitement. Il est recommandé d'obtenir une référence médicale pour une évaluation ophtalmologique si les patients développent des symptômes oculaires suggérant une carence en vitamine A.

En raison du mécanisme d'action de TEGSEDI, il faut prévoir une concentration plasmatique de rétinol inférieure à la LIN chez les patients traités par TEGSEDI. Ne pas administrer d'apport supplémentaire en vitamine A supérieur à l'AQR pour contrer cet effet.

## **Troubles rénaux**

Des patients traités par TEGSEDI ont souffert de glomérulonéphrite. Dans l'étude de phase III NEURO-TTR, une glomérulonéphrite s'est produite chez trois patients (3 %) traités par TEGSEDI et aucun patient sous placebo. Une détérioration de la fonction rénale sans glomérulonéphrite a également été rapportée (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

La surveillance attentive du RPC et du DFGE est importante pendant le traitement par TEGSEDI. Suivre les recommandations de surveillance et de traitement concernant les paramètres rénaux (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

## **Santé sexuelle**

### **Reproduction**

Aucune donnée clinique n'a été publiée sur les effets de l'utilisation de TEGSEDI sur le potentiel reproductif des femmes et des hommes. TEGSEDI n'a eu aucun effet sur les organes reproducteurs, l'accouplement et la gestation dans les études chez l'animal.

### **Fertilité**

Il n'existe aucune information sur les effets de TEGSEDI sur la fertilité humaine. Les études chez l'animal n'ont démontré aucun effet observable sur la fertilité femelle ou mâle.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Aucune étude clinique spécifique et contrôlée de TEGSEDI n'a été menée chez les femmes enceintes. En raison du risque tératogénique que pourrait représenter un déséquilibre du taux de vitamine A, il ne faut prendre TEGSEDI pendant la grossesse qu'à condition que les éventuels avantages justifient le risque potentiel pour le fœtus.

Un taux trop faible ou trop élevé de vitamine A au début de la grossesse peut nuire au développement du fœtus. Si une femme envisage de tomber enceinte, elle devrait interrompre à la fois le traitement de TEGSEDI et la supplémentation en vitamine A.

En raison de l'effet de TEGSEDI sur le taux de vitamine A, il pose un risque potentiel pendant la grossesse. Il est recommandé de ne pas commencer de traitement chez les femmes enceintes et de l'interrompre en cas de grossesse. Les femmes en âge de procréer devraient utiliser une méthode de contraception pendant le traitement.

### **7.1.2 Allaitement**

Il n'existe aucune information sur la présence de TEGSEDI dans le lait maternel, ses effets sur le nourrisson allaité, ni ses effets sur la production de lait. Il faut tenir compte du développement et des avantages de l'allaitement, en plus des besoins cliniques de la mère par rapport à TEGSEDI ainsi que de tout effet indésirable potentiel pour le nourrisson allaité qui présentent TEGSEDI ou l'affection sous-jacente de la mère.

### **7.1.3 Patients pédiatriques**

Patients pédiatriques (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### **7.1.4 Patients gériatriques**

**Patients gériatriques (≥ 65 ans ou plus)** : Les essais cliniques de TEGSEDI comprenaient 69 patients (45 %) de 65 ans et plus. Aucune différence en matière d'innocuité, de pharmacocinétique ou d'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très précises, il est possible que les taux d'effets indésirables du médicament observés dans ces essais cliniques ne reflètent pas les taux observés dans la pratique. Ils ne doivent pas être comparés aux taux des essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables du médicament obtenues lors des essais cliniques sont utiles pour identifier les effets indésirables liés au médicament et pour évaluer les taux.

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Dans l'étude NEURO-TTR, un total de 112 patients adultes atteints de polyneuropathie causée par l'amylose héréditaire de la transthyrétine (ATTR héréditaire) ont reçu TEGSEDI tandis que 60 patients ont reçu le placebo. La moyenne d'âge des patients de l'étude était de 59 ans (de 27 à 81 ans). Dans le groupe des patients traités par TEGSEDI, 68,8 % étaient des hommes, et 93,8 % étaient de race blanche; l'exposition moyenne était de 385 jours, et l'exposition médiane, de 449 jours (avec une moyenne de 55,6 doses et une médiane de 66 doses). Les caractéristiques initiales de la maladie étaient en général comparables entre les patients traités par TEGSEDI et les patients sous placebo. À la situation initiale, 67 % des patients se trouvaient au stade 1 de la maladie, et 33 %, au stade 2. Chez les patients de l'étude, 52 % présentaient la mutation Val30Met du gène TTR, tandis que les 48 % restants regroupaient 26 autres mutations ponctuelles différentes.

## 8.2 Effets indésirables graves du médicament

Les effets indésirables graves étaient plus fréquents chez les patients traités par TEGSEDI (32 %) que chez les patients sous placebo (22 %). Un écart de plus de 5 % a été observé entre les groupes de traitement dans l'incidence d'événements indésirables graves survenant sous traitement dans les classes de systèmes d'organes des Troubles du métabolisme et de la nutrition et des Troubles des reins et des voies urinaires.

Cinq patients sont décédés pendant l'étude et tous prenaient TEGSEDI. Quatre de ces décès concordent avec l'évolution de la maladie ou une complication de la maladie sous-jacente. Un des événements d'issue fatale (l'hémorragie intracrânienne) s'est produit chez un patient atteint de thrombocytopénie de grade 4 dont le taux de plaquettes était d'environ  $10 \times 10^9/L$  à son admission à l'hôpital.

Trois patients traités par TEGSEDI (3 %) ont développé une thrombocytopénie grave et soudaine (taux de plaquettes inférieur à  $25 \times 10^9/L$ ), ce qui pose un risque de complications hémorragiques mortelles. Une glomérulonéphrite est survenue chez trois (3 %) patients traités par TEGSEDI et aucun patient sous placebo (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

## 8.3 Effets indésirables les plus fréquents du médicament

Les effets indésirables les plus fréquents survenus chez au moins 20 % des patients traités par TEGSEDI et plus souvent que chez les patients sous placebo regroupaient l'érythème au site d'injection, la nausée, la fatigue, la diarrhée, les maux de tête et la douleur au site d'injection.

Le [tableau 3](#) ci-dessous présente les effets indésirables fréquents survenus chez au moins 5 % des patients traités par TEGSEDI et plus souvent que chez les patients sous placebo.

**Tableau 3 Effets indésirables fréquents signalés chez au moins 2 % des patients traités par TEGSEDI et plus souvent que chez les patients sous placebo (NEURO-TTR)**

CLASSE DE SYSTÈMES D'ORGANES	Placebo N = 60		Tegsedi 300 mg N = 112	
	Sujets	%	Sujets	%
<b>TROUBLES DES SYSTÈMES SANGUIN ET LYMPHATIQUE</b>				
Thrombocytopénie	1	1,7	15	13,4
Anémie	2	3,3	14	12,5
Éosinophilie	0	0	3	2,7
<b>TROUBLES CARDIAQUES</b>				
Fibrillation auriculaire	1	1,7	6	5,4
Insuffisance cardiaque congestive	2	3,3	4	3,6
<b>TROUBLES DE L'OREILLE ET DU CONDUIT AUDITIF</b>				
Vertige	0	0	4	3,6
<b>TROUBLES ENDOCRINIENS</b>				
Hypothyroïdie	1	1,7	3	2,7
<b>TROUBLES DE LA VUE</b>				
Cataracte	1	1,7	5	4,5

Hyperémie oculaire	0	0	3	2,7
Corps flottants	0	0	3	2,7
<b>TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX</b>				
Nausées	7	11,7	35	31,3
Diarrhée	12	20	26	23,2
Vomissements	3	5	17	15,2
Constipation	5	8,3	14	12,5
Bouche sèche	1	1,7	6	5,4
Distension abdominale	1	1,7	3	2,7
Reflux gastro-œsophagien	1	1,7	3	2,7
<b>TROUBLES GÉNÉRAUX ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION</b>				
Érythème au site d'injection	0	0	35	31,3
Fatigue	12	20	28	25
Douleur au site d'injection	4	6,7	23	20,5
Œdème périphérique	5	8,3	21	18,8
Fièvre	5	8,3	21	18,8
Frissons	2	3,3	20	17,9
Prurit au site d'injection	0	0	13	11,6
Maladie grippale	2	3,3	9	8
Contusion au site d'injection	2	3,3	8	7,1
Gonflement périphérique	0	0	7	6,3
Réaction au site d'injection	0	0	6	5,4
Gonflement au site d'injection	0	0	6	5,4
Décoloration au site d'injection	0	0	5	4,5
Éruption au site d'injection	0	0	5	4,5
Hémorragie au site d'injection	1	1,7	4	3,6
Induration au site d'injection	0	0	4	3,6
Douleur thoracique	0	0	3	2,7
Hématome au site d'injection	1	1,7	3	2,7
Inflammation au site d'injection	0	0	3	2,7

CLASSE DE SYSTÈMES D'ORGANES	Placebo N = 60		Tegsedi 300 mg N = 112	
	Sujets	%	Sujets	%
<b>RECHERCHES</b>				
Diminution du taux de plaquettes	0	0	11	9,8
Diminution du débit de filtration glomérulaire	2	3,3	6	5,4
Augmentation du sérum glutamo- oxalacétique transaminase	2	3,3	5	4,5
Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine	2	3,3	5	4,5
Augmentation de l'urée sanguine	0	0	3	2,7
Augmentation du taux d'éosinophiles	0	0	3	2,7
Augmentation du taux de transaminases	0	0	3	2,7
<b>TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION</b>				
Diminution de l'appétit	0	0	11	9,8
Déshydratation	1	1,7	4	3,6
Carence en vitamine D	0	0	3	2,7
<b>TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF</b>				
Myalgie	6	10	17	15,2
Arthralgie	5	8,3	13	11,6
Douleur au dos	5	8,3	10	8,9
Spasmes musculaires	4	6,7	10	8,9
Douleur musculosquelettique	1	1,7	5	4,5
Raideur musculosquelettique	1	1,7	4	3,6
<b>TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX</b>				
Maux de tête	7	11,7	25	22,3
Paraesthésie	2	3,3	10	8,9
Syncope	2	3,3	8	7,1
Présyncope		0	6	5,4
Migraine	2	3,3	5	4,5
Somnolence	2	3,3	4	3,6
Trouble de l'équilibre	1	1,7	3	2,7
Perte de conscience	0	0	3	2,7
<b>TROUBLES PSYCHIATRIQUES</b>				
Dépression	2	3,3	7	6,3
<b>TROUBLES DES REINS ET DES VOIES URINAIRES</b>				
Protéinurie	2	3,3	7	6,3
Insuffisance rénale aiguë	0	0	3	2,7
Insuffisance rénale chronique	0	0	3	2,7
Atteinte rénale	0	0	3	2,7
Insuffisance rénale	0	0	3	2,7
<b>TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX</b>				
Dyspnée	2	3,3	10	8,9
Douleur oropharyngée	2	3,3	5	4,5
Épanchement pleural	0	0	3	2,7
Toux productive	0	0	3	2,7



CLASSE DE SYSTÈMES D'ORGANES	Placebo N = 60		Tegsedi 300 mg N = 112	
	Sujets	%	Sujets	%
<b>TROUBLES DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANÉ</b>				
Érythème	2	3,3	5	4,5
Hyperhidrose	1	1,7	4	3,6
Prurit	1	1,7	4	3,6
Éruption	1	1,7	4	3,6
Ulcère cutané		0	4	3,6
Sueurs nocturnes	1	1,7	3	2,7
Lésion cutanée	1	1,7	3	2,7
Urticaire	1	1,7	3	2,7
<b>TROUBLES VASCULAIRES</b>				
Hypotension orthostatique	0	0	7	6,3
Hypotension	2	3,3	6	5,4
Hématome	1	1,7	4	3,6
Hypertension	0	0	4	3,6

### 8.3.1 Événements indésirables menant au retrait de l'étude ou à l'arrêt du traitement

Huit patients traités par TEGSEDI et un patient sous placebo se sont retirés de l'étude en raison d'événements indésirables. Dans le groupe traité par TEGSEDI, le seul événement indésirable survenant sous traitement et conduisant au retrait de plus d'un sujet de l'étude était la cachexie, une complication fréquente de l'ATTR héréditaire avec polyneuropathie.

Seize patients traités par TEGSEDI et deux patients sous placebo ont arrêté définitivement le traitement en raison d'un événement indésirable (y compris un cas où la règle d'arrêt est satisfaite). Trois patients recevant TEGSEDI ont arrêté le traitement en raison d'une thrombocytopénie, et deux patients l'ont arrêté en raison d'une glomérulonéphrite (un de ces cas a d'abord été signalé comme une insuffisance rénale aiguë). Un troisième patient a développé une glomérulonéphrite à la fin de la période de traitement et n'a pas participé à l'étude d'extension ouverte.

### 8.3.2 Événements indésirables menant à la diminution ou à l'interruption de la posologie

La dose de TEGSEDI a été diminuée chez trois patients en raison d'événements indésirables. Vingt-sept patients traités par TEGSEDI et trois patients sous placebo ont interrompu ou reporté la prise des doses en raison d'événements indésirables. Les raisons les plus fréquentes de la diminution ou de l'interruption de la posologie étaient des problèmes des plaquettes ou des reins.

### 8.3.3 Traitement concomitant d'un symptôme des effets indésirables du médicament

Dans le groupe traité par TEGSEDI, les effets indésirables fréquents du médicament exigeant un traitement par un autre médicament comprenaient la classe des systèmes d'organes des Troubles gastro-intestinaux : des nausées chez 16 patients (14 %) et des vomissements chez 7 patients (6 %). Dans la classe des Troubles généraux et anomalies au site d'administration, 14 patients (13 %) ont déclaré une fièvre exigeant le traitement concomitant des symptômes signalés.

## 8.4 Effets indésirables ciblés

### 8.4.1 Thrombocytopénie

TEGSEDI est associé à une diminution du taux de plaquettes, ce qui peut entraîner une thrombocytopénie. Dans l'étude de phase II et III NEURO-TTR, une diminution du taux de plaquettes sous la normale ( $140 \times 10^9/L$ ) a été observée chez 54 % des patients traités par TEGSEDI et 13 % des patients sous placebo; une diminution sous les  $100 \times 10^9/L$  a été observée chez 23 % des patients traités par TEGSEDI par rapport à 2 % des patients sous placebo. Enfin, des taux de plaquettes inférieurs à  $75 \times 10^9/L$  ont été observés chez 10,7 % des patients traités par TEGSEDI. Trois patients (3 %) ont vu leur taux de plaquettes diminuer à moins de  $25 \times 10^9/L$ ; un de ces patients a subi une hémorragie intracrânienne mortelle. Il faut surveiller le risque de thrombocytopénie chez les patients pendant le traitement par TEGSEDI (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### 8.4.2 Glomérulonéphrite et détérioration de la fonction rénale

Trois patients ont développé une glomérulonéphrite au cours de l'étude NEURO-TTR. Les insuffisances rénales sévères et graves, dont la glomérulonéphrite, la néphrite tubulo-interstitielle, l'insuffisance rénale aiguë, l'atteinte rénale et le dysfonctionnement rénal, étaient plus fréquentes chez les patients traités par TEGSEDI que chez les patients sous placebo (4,5 % par rapport à 1,7 % et 5,4 % par rapport à 0 %). Il faut surveiller les symptômes d'une augmentation de la protéinurie et d'une diminution du DFGE chez les patients pendant le traitement par inotersen (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### 8.4.3 Événements indésirables au site d'injection

Des événements indésirables au site d'injection étaient fréquemment signalés par les patients traités par TEGSEDI. Ces réactions au site d'injection comprenaient de la douleur, un érythème, un prurit, un gonflement, une éruption, une induration, une contusion et une hémorragie. Ces réactions sont généralement autolimitées et gérables.

## 8.5 Immunogénicité

Voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) – *Immunogénicité*.

## 8.6 Effets indésirables lors des essais cliniques (patients pédiatriques)

TEGSEDI n'a pas été étudié chez la population pédiatrique; par conséquent, aucun effet indésirable lors des essais cliniques n'est à déclarer.

## 8.7 Effets indésirables observés après la mise en marché

L'effet indésirable suivant a été observé pendant l'utilisation d'inotersen après son homologation :

- Hypersensibilité. Voir Mises en garde et précautions – Système immunitaire – Réactions d'hypersensibilité.

## 9 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS

### 9.1 Vue d'ensemble

TEGSEDI n'est pas un substrat du cytochrome P450 (CYP450) ni un inducteur ou un inhibiteur de CYP450 in vitro. TEGSEDI n'est pas un substrat ni un inhibiteur des principaux transporteurs. Ces études indiquent l'absence de potentiel d'interaction. Aucune étude clinique formelle d'interaction médicamenteuse spécifique n'a été menée.

L'effet de médicaments couramment pris en concomitance, comme les diurétiques, les antithrombotiques et les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), a été évalué par l'analyse pharmacocinétique de la population. Aucun des traitements concomitants ayant été évalués n'a démontré d'effet clinique significatif sur l'élimination de TEGSEDI.

Aucune interaction pharmacocinétique importante sur le plan clinique n'est à prévoir pour TEGSEDI.

La prudence s'impose pour les médicaments antithrombotiques ou antiplaquettaires et les médicaments qui pourraient diminuer le taux de plaquettes, par exemple l'acide acétylsalicylique, le clopidrogel, la warfarine, l'héparine, les héparines de bas poids moléculaire, les inhibiteurs du facteur Xa, notamment le rivaroxaban ou l'apixaban, et les inhibiteurs de la thrombine comme le dabigatran (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Troubles hématologiques](#)).

La prudence s'impose pour l'utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques et d'autres médicaments qui pourraient nuire à la fonction rénale, comme les sulfamides, les antagonistes de l'aldostérone, les anilides, les alcaloïdes naturels de l'opium et les autres opioïdes (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Troubles rénaux](#)).

### 9.2 Interactions médicamenteuses

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

### 9.3 Interactions entre le médicament et les aliments

On ne prévoit pas d'interactions avec les aliments, les boissons ou l'alcool pour TEGSEDI.

### 9.4 Interactions entre le médicament et les plantes

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

### 9.5 Interactions entre le médicament et les essais en laboratoire

Les interactions avec les essais en laboratoire n'ont pas été établies.

## 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mécanisme d'action

Inotersen est un 2'-O-(2-méthoxyéthyle) (2'-MOE) phosphorothioate oligonucléotide antisens (ASO) complémentaire à l'ARN messager (ARNm) de la cible moléculaire transthyréline (TTR). L'amylose de la transthyréline héréditaire (ATTR héréditaire) est une maladie systémique

évolutive rare. Cette affection autosomique dominante est causée par des mutations du gène codant la protéine transthyréline (TTR). Les mutations entraînent l'affaiblissement des liens de la structure tétramérique normale, qui se dissocie en monomères sujets à un mauvais repliement. Ces protéines mal repliées s'assemblent en fibrilles amyloïdes dans divers organes et tissus partout dans le corps, dont les neurones périphériques, le tractus gastro-intestinal et le cœur. La liaison sélective de TEGSEDI à l'ARNm de la TTR entraîne la dégradation des types mutant et sauvage (normal) de l'ARNm de la TTR. La dégradation de l'ARN messager de la TTR empêche la synthèse de la TTR dans le foie, ce qui entraîne une diminution importante des taux de protéine TTR des types mutant et sauvage sécrétée par le foie et libérée dans la circulation.

La protéine TTR est un transporteur de la protéine 4 de liaison au rétinol (RBP4), le principal transporteur de la vitamine A (ou rétinol). Par conséquent, une diminution de la TTR dans le plasma devrait permettre de diminuer le taux de rétinol plasmatique à la limite inférieure de la normale. La protéine TTR est également un transporteur de la thyroxine.

## 10.2 Pharmacodynamique

### Effets de TEGSEDI sur la transthyréline (TTR)

Dans l'étude pivot NEURO-TTR, pour le groupe traité avec TEGSEDI, on a observé une forte diminution des taux de TTR en circulation pendant les 15 mois de la période de traitement; la variation moyenne en pourcentage du taux sérique de la TTR par rapport à la valeur de départ variait entre 68 % et 74 % (variation médiane : de 74,64 % à 78,98 %) de la semaine 13 à la semaine 65. Dans le groupe sous placebo, la concentration sérique moyenne de la TTR a diminué de 8,50 % à la semaine 3, puis est demeurée plutôt constante pendant toute la durée du traitement.

La relation entre la concentration de TTR et l'évolution de la maladie est inconnue. Le taux de diminution de la protéine TTR qui permettrait d'améliorer les mesures de la polyneuropathie n'a pas été établi. Pour la posologie de 300 mg, aucune corrélation n'a été observée entre la variation absolue ou relative par rapport aux valeurs de départ du taux sérique de transthyréline et la variation par rapport à l'un ou l'autre score de départ des deux échelles principales (le score composite des atteintes neurologiques NIS+7 modifié [mNIS+7] et le questionnaire de qualité de vie-neuropathie diabétique de Norfolk [Norfolk QV-ND]). Aucune autre posologie n'était comprise dans l'étude NEURO-TTR de phase II et III.

### Électrophysiologie cardiaque

Une étude approfondie de l'allongement QT n'a pas été menée, mais une surveillance par électrocardiogramme (ECG) a été réalisée lors des essais cliniques. Aucune preuve ne permet de croire que le traitement par TEGSEDI allonge l'intervalle QTc. Les résultats de l'essai du canal potassique hERG (*human ether-à-gogo-related gene*) étaient négatifs pour inotersen.

## 10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique d'une dose unique et de doses multiples de TEGSEDI a été déterminée chez des volontaires sains (fourchette de 50 à 400 mg par semaine), et d'autres données ont été obtenues d'un petit sous-groupe (n = 10) de patients atteints d'ATTR héréditaire (300 mg par semaine) et d'une analyse pharmacocinétique de population.

**Absorption :** Après son administration sous-cutanée, TEGSEDI est absorbé rapidement dans la circulation générale en fonction de la dose, et le temps médian pour les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) de TEGSEDI est de deux à quatre heures.

**Distribution :** TEGSEDI est fortement lié aux protéines plasmatiques humaines (plus de 94 %), et la fraction liée ne dépend pas de la concentration du médicament. Vingt-quatre heures après l'injection sous-cutanée, les concentrations plasmatiques moyennes avaient diminué de plus de 90 % par rapport à leur pic de concentration. Selon l'analyse pharmacocinétique de population, le volume apparent de distribution de TEGSEDI à l'état stationnaire est de 293 L chez les patients souffrant d'ATTR héréditaire. Le fort volume de distribution suggère qu'inotersen se distribue largement dans les tissus après son administration sous-cutanée. Cela concorde avec les résultats des études chez l'animal (souris, rat et singe), qui indiquent que TEGSEDI se distribue rapidement et largement dans divers tissus avec les plus fortes concentrations observées dans les reins, suivis du foie, puis des ganglions mésentériques, de la moelle osseuse, de la thyroïde, de la rate, des os et du pancréas. TEGSEDI ne franchit pas facilement la barrière hématoencéphalique.

**Métabolisme et biotransformation :** Des études in vitro indiquent, sans surprise puisqu'il s'agit d'un oligonucléotide antisens, que TEGSEDI n'est pas un substrat du métabolisme du cytochrome CYP 450 et qu'il est métabolisé lentement dans les tissus par des endonucléases pour former des oligonucléotides inactifs raccourcis qui sont des substrats pour le métabolisme supplémentaire par des exonucléases. Après quatre semaines de posologie chez des sujets sains, TEGSEDI non modifié est l'élément prédominant en circulation (environ 74 % des oligonucléotides totaux détectés dans le plasma humain).

**Élimination :** L'élimination de TEGSEDI s'effectue par le métabolisme dans les tissus et l'excrétion dans l'urine, qui contient principalement des métabolites à chaîne courte. Le médicament mère retrouvé dans l'urine se limite à moins de 1 % dans les 24 heures après la dose, ce qui concorde avec une filtration glomérulaire minime, car le médicament est fortement lié aux protéines plasmatiques. Après l'administration sous-cutanée, la demi-vie d'élimination de TEGSEDI est d'environ un mois.

### **Populations et situations particulières**

Selon l'analyse pharmacocinétique de population, l'âge, le poids, le sexe et la race n'ont pas d'effet clinique significatif sur l'exposition à TEGSEDI. La réalisation d'évaluations définitives était limitée par la taille des groupes.

**Insuffisance hépatique :** La pharmacocinétique de TEGSEDI pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique n'a pas été étudiée.

**Insuffisance rénale :** L'analyse pharmacocinétique de population indique qu'une insuffisance rénale de légère à modérée n'a pas d'effet clinique significatif sur l'exposition systémique à TEGSEDI. Aucune donnée n'est disponible pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION**

TEGSEDI est une solution translucide, incolore à jaune pâle, fournie dans une seringue préremplie unidose avec dispositif de sécurité. Chaque seringue préremplie de TEGSEDI est remplie afin de livrer une dose de 284 mg d'inotersen.

Entreposer la solution dans son emballage d'origine dans un réfrigérateur aux températures entre 2 °C et 8 °C et protéger le produit de la lumière directe. Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Sortir la solution du réfrigérateur (température entre 2 °C et 8 °C) au moins 30 minutes avant l'utilisation. La seringue préremplie de TEGSEDI doit être à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) avant l'injection.

TEGSEDI peut être entreposé sans réfrigération (entre 2 °C et 30 °C) dans son emballage d'origine pendant au maximum six semaines; si TEGSEDI n'a pas été utilisé dans les six semaines, jeter la solution.

## **12 INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION**

Éviter d'exposer TEGSEDI à des températures supérieures à 30 °C.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

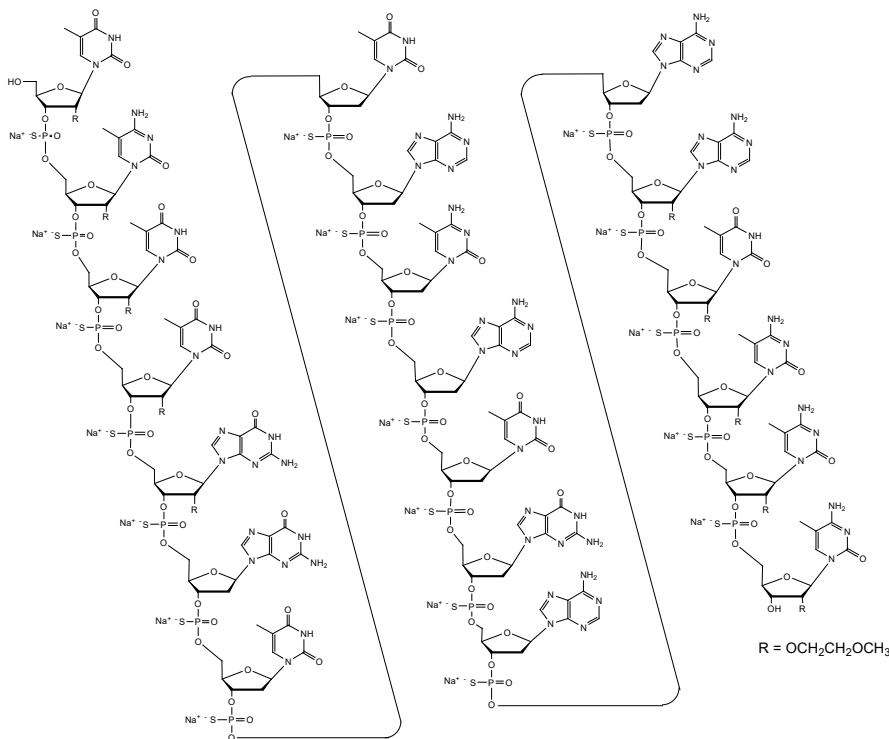
#### Substance médicamenteuse

Nom courant : inotersen

Nom chimique : 2'-O-(2-méthoxyéthyle)-5-méthyl-*P*-thiouridylyl-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-méthoxyéthyle)-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-méthoxyéthyle)-5-méthyl-*P*-thiouridylyl-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-méthoxyéthyle)-5-méthyl-*P*-thiouridylyl-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-méthoxyéthyle)-*P*-thioguanylyl-(3'-O→5'-O)-2'-désoxy-*P*-thioguanylyl-(3'-O→5'-O)-2'-désoxy-*P*-thiothymidylyl-(3'-O→5'-O)-2'-désoxy-*P*-thiothymidylyl-(3'-O→5'-O)-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'-O→5'-O)-2'-désoxy-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'-O→5'-O)-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'-O→5'-O)-2'-désoxy-*P*-thiothymidylyl-(3'-O→5'-O)-2'-désoxy-*P*-thioguanylyl-(3'-O→5'-O)-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-méthoxyéthyle)-*P*-thioadénylyl-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-méthoxyéthyle)-5-méthyl-*P*-thiouridylyl-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-méthoxyéthyle)-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-méthoxyéthyle)-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-méthoxyéthyle)-5-méthylcytidine, nonadécane sel de sodium.

Formule moléculaire et masse moléculaire : La formule moléculaire du sodium d'inotersen est  $C_{230}H_{299}N_{69}O_{121}P_{19}S_{19}Na_{19}$ , et sa masse moléculaire est de 7600,8 Da.

Formule structurelle :



### **Propriétés physicochimiques :**

Le sodium d'inotersen comprend 20 nucléotides reliés par 19 liaisons de phosphorothioates entièrement ionisés sous forme de sel de sodium.

Le sodium d'inotersen est un solide de couleur blanche à jaune pâle. Le sodium d'inotersen est entièrement soluble dans l'eau, le méthanol et un tampon de phosphate (pH 7,5 et pH 8,5) et insoluble dans l'acétonitrile.

## **14 ESSAIS CLINIQUES**

### **14.1 Plan de l'essai et données démographiques**

L'efficacité de TEGSEDI a été démontrée dans des essais cliniques (étude NEURO-TTR) de phase III aléatoires, à double insu, contrôlés par placebo et multicentriques chez des patients atteints d'ATTR héréditaire.

L'étude NEURO-TTR était un essai contrôlé par placebo et multicentrique de 172 patients atteints d'amylose héréditaire de la transthyrétine avec polyneuropathie (ATTR-PN héréditaire). Les patients atteints d'ATTR-PN héréditaire se divisent en trois stades de la maladie selon leur état ambulatoire : au stade 1, le patient ne requiert aucune aide; au stade 2, il requiert un ou deux aides (des canes, par exemple) et au stade 3, il est alité ou en fauteuil roulant. Seuls les patients atteints d'ATTR-PN héréditaire en stade 1 ou 2 qui avaient un score d'atteinte neurologique (NIS) égal ou supérieur à 10 et égal ou inférieur à 130 ont été évalués. Les patients ont été randomisés dans un rapport de 2:1 pour l'administration de TEGSEDI ou du placebo. TEGSEDI (284 mg d'inotersen) était administré par injection sous-cutanée trois fois dans la première semaine et une fois par semaine pendant les semaines 2 à 65. Soixante-deux pour cent (62 %) des patients étaient aussi atteints de cardiomyopathie amyloïde liée à la transthyrétine (TTR) au début de l'étude. Les patients ont été randomisés dans un rapport de 2:1 pour l'administration de TEGSEDI ou du placebo.

Les principaux critères d'efficacité étaient une variation par rapport aux valeurs de départ à la semaine 66 pour le score composite des atteintes neurologiques NIS+7 modifié (mNIS+7) et le score total du questionnaire de qualité de vie-neuropathie diabétique de Norfolk (Norfolk QV-ND). Le mNIS+7 est une mesure composite qui comprend 2 éléments : le score composite des atteintes neurologiques (NIS) et le score composite du test modifié SUM7 (+7). Le volet du score NIS mesure les déficits de force des muscles innervés par les nerfs crâniens, la force musculaire, les réflexes et la sensibilité du gros orteil et de l'index. Le volet du score modifié +7 de mNIS+7 mesure quatre éléments : la conduction nerveuse, la fréquence cardiaque avec la respiration profonde (HRDB), la sensibilité au toucher et la sensibilité à la douleur induite par la chaleur. Le score total varie de 0 à 346,3 points, où un score croissant indique une détérioration aggravante. Le questionnaire Norfolk QV-ND est une mesure rapportée par le patient de l'incidence des symptômes de neuropathie sur sa qualité de vie. Les deux critères principaux ont également été évalués à la semaine 35.

Les caractéristiques initiales démographiques et de la maladie sont présentées dans le [tableau 4](#).



**Tableau 4 Sommaire des données démographiques des patients pour les essais cliniques sur l'ATTR héréditaire**

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Moyenne d'âge	Sexe
NEURO-TTR	Essais de phase II et III aléatoires, à double insu, contrôlés par placebo	TEGSEDI (284 mg d'inotersen) ou un placebo; injection sous-cutanée; 3 fois dans la première semaine, puis 1 fois par semaine, semaines 2 à 65	172 (112 sous TEGSEDI; 60 sous placebo)	59,2 ans	Hommes 68,6 % Femmes 31,4 %

## 14.2 Résultats de l'étude

Les variations des deux principaux critères par rapport aux valeurs de départ (mNIS+7 et Norfolk QV-ND) ont démontré une amélioration statistique significative favorable du traitement par TEGSEDI dès la semaine 66 (tableau 5).

**Tableau 5 Analyse des principaux critères, scores mNIS+7 et Norfolk QV-ND**

	mNIS+7		Norfolk QV-ND	
	Placebo (N = 60)	TEGSEDI (N = 112)	Placebo (N = 60)	TEGSEDI (N = 112)
Valeurs de départ				
n	60	112	59	111
Moyenne (DS)	74,75 (39,003)	79,16 (36,958)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Variation à la semaine 66				
n	60	112	59	111
MMC (ÉCART-TYPE)	25,43 (3,225)	10,54 (2,397)	12,94 (2,840)	4,38 (2,175)
IC à 95 %	19,11; 31,75	5,85; 15,24	7,38; 18,51	0,11; 8,64
Différence en MMC (Différence TEGSEDI – Placebo)		-14,89		-8,56
IC à 95 %		-22,55 (-7,22)		-15,42; -1,71
Valeur P		< 0,001		0,015

Les patients ont été stratifiés selon le stade de la maladie (stade 1 ou 2), la mutation de la TTR (V30M ou non-V30M) et le traitement précédent par tafamidis ou diflunisal (oui ou non). Les résultats de ces caractéristiques à la semaine 66 indiquaient une amélioration statistique significative pour tous les sous-groupes à partir du score composite de mNIS+7 et pour tous les sous-groupes sauf le groupe avec échocardiogramme pour le score total de Norfolk QV-ND. De plus, les résultats de tous les volets de mNIS+7 et des domaines du score composite de Norfolk QV-ND confirmaient l'analyse des critères principaux puisqu'ils relevaient une amélioration des atteintes neuropathiques motrices, sensorielles et autonomes. Les résultats

des critères secondaires et exploratoires n'ont pas permis démontrer clairement une amélioration significative de la cardiomyopathie.

## **15 MICROBIOLOGIE**

TEGSEDI n'est pas un produit antimicrobien; les renseignements et données sur sa microbiologie ne s'appliquent donc pas.

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### **16.1 Pharmacocinétique**

Chez la souris, le rat et le singe, les taux d'inotersen dans le plasma atteignaient leur  $C_{max}$  de 0,5 à 2 heures après l'injection sous-cutanée, puis diminuaient rapidement de façon multiexponentielle et se caractérisaient par une phase initiale de distribution rapide dans les tissus suivie d'une phase d'élimination plus lente. Les principaux tissus où se faisait la distribution étaient les reins, le foie, les ganglions mésentériques, la moelle osseuse, la thyroïde, la rate, les os et le pancréas. Inotersen ne franchissait pas facilement la barrière hématoencéphalique. Dans les études sur le développement embryofœtal, aucune quantité mesurable d'inotersen n'a été détectée dans le foie fœtal de lapins et de souris, ce qui indiquerait qu'inotersen n'est pas facilement transporté vers l'embryon ou le fœtus. Comme les taux d'inotersen dans le lait maternel de la souris représentaient moins de 0,2 % des concentrations hépatiques de la mère et que la biodisponibilité après administration par voie orale est limitée, le transfert d'inotersen aux souriceaux allaités par exposition maternelle est peu probable. En général, les plus fortes concentrations d'inotersen se trouvaient dans les reins, suivis du foie, et l'état d'équilibre était atteint en 13 semaines. L'élimination par les tissus était lente, soit sous forme d'inotersen, soit par un métabolisme principalement médié par les nucléases. La présence d'inotersen dans l'urine et les selles était très faible. Une fois formés, les métabolites raccourcis d'oligonucléotides étaient éliminés rapidement, principalement dans l'urine et les selles, sauf pour des quantités minimes détectées dans le plasma et les tissus.

### **16.2 Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité**

Dans une étude du potentiel carcinogène sous-cutané chez la souris transgénique rasH2, l'inotersen a été administré pendant 26 semaines à des doses de 10, 30 et 80 mg/kg/semaine. Aucune preuve de potentiel carcinogène n'est apparue pour inotersen après 26 semaines de traitement chez la souris.

L'administration sous-cutanée d'inotersen à des rats Sprague-Dawley pendant jusqu'à 94 semaines à des doses de 0,5, 2 et 6 mg/kg/semaine a causé une incidence variant selon la dose de fibrosarcomes pléomorphes malins sous-cutanés et une incidence accrue de fibrosarcomes monomorphes malins au site d'injection ou dans la région du site d'injection (doses hebdomadaires données en alternance dans la région dorsale intrascapulaire et dans celle de la queue) chez les deux sexes pour les doses de 2 mg et de 6 mg/kg/semaine.

Inotersen n'a pas présenté de potentiel génotoxique dans une panoplie d'études, y compris dans un test bactérien d'induction de mutation réverse (AMES) in vitro, un test cytogénétique in vitro utilisant les cellules pulmonaires de hamsters chinois et un test du micronoyau in vivo chez la souris.

Le transfert d'oligonucléotides antisens comme inotersen par le placenta est limité en raison de leur taille, de leur charge moléculaire, de leur solubilité dans l'eau et de leur forte liaison aux protéines plasmatiques. On n'a donc pas détecté d'inotersen dans les tissus fœtaux du foie fœtal de la souris après injection sous-cutanée pendant la période d'organogénèse. Dans les essais de toxicité sur la reproduction et le développement chez la souris et le lapin, pour des doses (administrées tous les deux jours) dépassant la dose maximale équivalente recommandée chez l'homme, il n'y avait aucun effet sur l'organogénèse. La baisse du poids fœtal des lapins testés à la plus forte dose est attribuée à une baisse de consommation de nourriture de la mère et à sa baisse de poids.

Une étude du développement prénatal et postnatal chez la souris gravide ou allaitante a été menée pour évaluer les effets indésirables potentiels de l'administration sous-cutanée d'inotersen du jour 6 de la gestation au jour 20 de l'allaitement sur le développement du conceptus et de la progéniture après l'exposition de la femelle de l'implantation au sevrage; l'étude a montré que les concentrations d'inotersen dans le lait maternel étaient très faibles par rapport aux concentrations dans le foie (pour des doses sous-cutanées allant jusqu'à 80 mg/kg/semaine). En raison de la faible biodisponibilité orale d'inotersen, on considère qu'il est peu probable que ces faibles concentrations dans le lait entraînent une exposition systémique lors de l'allaitement.

Inotersen n'avait aucun effet sur la fertilité de la souris à des doses allant jusqu'à 87,5 mg/kg/semaine administrées sous forme d'injection sous-cutanée de 25 mg/kg tous les deux jours.

Comme inotersen n'est pas pharmacologiquement actif chez la souris, les conséquences sur le développement de la diminution de la TTR ont été évaluées à l'aide d'un succédané de la TTR spécifique de la souris. Une dose de 40 mg/kg a produit une diminution d'environ 40 % de l'ARNm de la TTR dans le foie maternel. Aucun effet sur le développement n'était associé à ce taux de diminution de la TTR chez la souris. Aucun inhibiteur de la TTR spécifique du lapin n'a été évalué.

### **16.3 Toxicologie et/ou pharmacologie chez l'animal**

On a observé une diminution du taux de plaquettes chez le singe après environ 13 semaines ou plus du traitement avec inotersen. Chez deux mâles, dont un à 10 mg/kg/semaine et l'autre à 20 mg/kg/semaine, les diminutions étaient assez graves (taux de plaquettes inférieur à  $50 \times 10^9/L$ ) pour causer des saignements ou des contusions. L'incapacité de maintenir le taux de plaquettes tout en poursuivant le traitement conduit à l'arrêt du traitement et à l'euthanasie des deux animaux. On a observé des diminutions modérées (taux de plaquettes supérieur à  $100 \times 10^9/L$ ) au moins une fois chez les quatre autres singes mâles et femelles atteints recevant une dose égale ou supérieure à 6 mg/kg/semaine. Le taux de plaquettes remontait après de courtes interruptions du traitement. Chez le singe mâle recevant une faible dose qui présentait une diminution modérée, c'était le cas jusqu'à la fin du traitement; chez le mâle recevant une forte dose qui présentait une grave diminution, ce n'était que temporaire. Cet effet est attribué à l'augmentation de la consommation périphérique de plaquettes, car aucune preuve de toxicité de la moelle osseuse ni de thrombose n'a été constatée. Des diminutions du taux de plaquettes se sont également produites chez la souris et le rat recevant inotersen, mais elles étaient moins graves et sans conséquence clinique.

Des preuves microscopiques d'une accumulation d'inotersen ont été détectées sous forme de granules basophiles et de vacuolisation des cellules épithéliales tubulo-rénales et des macrophages tissulaires, qui étaient souvent accompagnées d'une hypertrophie, dans divers organes de la souris, du rat et du singe à presque toutes les doses étudiées. Les principaux organes touchés étaient les reins et le foie, qui présentaient les plus fortes concentrations d'inotersen, en plus des ganglions lymphatiques et des sites d'injection, qui étaient aussi régulièrement atteints. En général, ces résultats n'étaient pas considérés comme indésirables, mais on a mis en évidence une toxicité rénale chez le singe (dégénérescence et régénérescence des cellules épithéliales tubulaires, tubules avec cylindres érythrocytaires, infiltration de cellules mononucléaires à foyers multiples, prolifération de tissu conjonctif fibreux et hémorragie corrélée à une hématurie et à l'augmentation du rapport protéinurie/créatininurie) à la plus forte dose étudiée (40 mg/kg/semaine) et chez le rat (augmentation de la cellularité et de la matrice glomérulaires et protéinurie) à 15 et à 40 mg/kg/semaine. De plus, on a mis en évidence une certaine toxicité hépatique chez le rat à 15 et à 40 mg/kg/semaine. L'exposition systémique à inotersen aux doses sans effet était 1,7 fois la dose humaine chez le rat et 6,6 fois la dose humaine chez le singe. Des changements inflammatoires dans divers organes constituaient un autre effet fréquent d'inotersen chez la souris, le rat et le singe. Parmi ces effets figuraient des infiltrations de cellules mononucléaires et l'augmentation du poids des organes lymphoïdes associée à une augmentation des cytokines et des chimiokines dans le plasma et/ou du taux sérique total d'immunoglobuline G et M. En outre, on a observé une baisse du poids du thymus en raison de la déplétion lymphocytaire chez la souris et le rat ainsi que des infiltrations de cellules lymphohistiocytaires dans divers organes chez le singe.

Dans une étude sur 39 semaines chez le singe, une activation du complément et des augmentations de la concentration en D-dimère ont été observées à toutes les doses d'inotersen en injection sous-cutanée.

Chez des rats recevant des doses de 5, 15 et 40 mg/kg/semaine d'inotersen pendant 26 semaines, les résultats comprenaient l'hypertrophie et l'hyperplasie des cellules interstitielles du stroma ovarien et une augmentation du poids des ovaires, une augmentation de l'épaisseur endométriale causée par l'agrandissement ou l'œdème du stroma dans l'utérus, des augmentations de la cellularité hématopoïétique et une prolifération de cellules éosinophiles vacuolisées dans la moelle osseuse ainsi qu'une augmentation de l'os trabéculaire chez l'un ou les deux sexes recevant inotersen à toutes les doses étudiées. Cependant, des résultats semblables n'ont pas été observés chez la souris pour une posologie allant jusqu'à 26 semaines ni le singe traité jusqu'à 39 semaines; la pertinence de ces résultats pour les patients est donc limitée.

**À LIRE POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOS MÉDICAMENTS**  
**RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS**

**TEGSEDI<sup>MC</sup>**  
**injection d'inotersen**

Veillez lire attentivement ce document avant de commencer à prendre **TEGSEDI** et chaque fois que vous obtenez un renouvellement. Cette notice est un résumé et ne donne pas tous les renseignements sur ce médicament. Veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé au sujet de votre état de santé et de votre traitement ou pour demander s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEGSEDI**.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**

**Diminution du taux de plaquettes (thrombocytopenie) :**

TEGSEDI peut diminuer le taux de plaquettes dans votre sang. Votre médecin doit faire un suivi toutes les deux semaines pendant que vous prenez TEGSEDI et au cours des huit semaines après la fin du traitement.

Ce suivi est particulièrement important si vous :

- avez un âge avancé (car vous pourriez présenter un risque accru de saignement); ou
- prenez des médicaments pour prévenir la formation de caillots sanguins ou de plaquettes ou un médicament qui diminue le taux de plaquettes.

Si vous ressentez ou remarquez :

- un saignement inhabituel ou prolongé (par exemple une éruption cutanée sous forme de taches rouges, un hématome ou un saignement spontanés de l'œil);
- une raideur du cou; ou
- un mal de tête grave et inhabituel;

appelez votre médecin **immédiatement**.

**Glomérulonéphrite et problèmes aux reins :**

Certains patients qui prennent TEGSEDI ont développé une glomérulonéphrite. Cette affection apparaît quand les reins cessent de fonctionner correctement. Votre médecin doit vérifier le fonctionnement de vos reins avant et après le traitement de TEGSEDI, puis régulièrement pendant que vous prenez TEGSEDI et au cours des huit semaines après la fin du traitement.

Les symptômes de glomérulonéphrite incluent :

- une urine écumeuse;
- une urine rose ou brune;
- du sang dans l'urine;
- une évacuation de moins d'urine qu'à l'habitude.

Certains patients qui prennent TEGSEDI ont également connu une détérioration du fonctionnement de leurs reins sans toutefois développer une glomérulonéphrite.

Dites-le à votre médecin si vous prenez des médicaments qui endommagent les reins ou affectent leur fonctionnement, par exemple des sulfamides, des antagonistes de l'aldostérone et certains types d'analgésiques.

### **Dans quel cas TEGSEDI est-il utilisé?**

TEGSEDI est utilisé pour le traitement de la polyneuropathie de stade 1 ou 2 chez des patients adultes atteints d'amylose de la transthyrétine héréditaire (ATTR héréditaire).

L'ATTR héréditaire se définit comme la modification ou la mutation d'un gène qui altère la structure de la protéine TTR et la fait se replier en une forme inhabituelle ou se regrouper en une masse qui s'accumule dans le corps. L'accumulation de la TTR peut compromettre le fonctionnement normal des organes de votre corps.

### **Comment fonctionne TEGSEDI?**

TEGSEDI relève d'un groupe de médicaments appelés oligonucléotides antisens (ASO). Il aide à réduire les taux de protéines TTR dans le corps en prévenant leur production par le foie.

### **Quels sont les ingrédients de TEGSEDI?**

Ingrédients médicamenteux : inotersen (sous forme de sodium d'inotersen)

Ingrédients non médicamenteux : acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et eau pour l'injection

### **TEGSEDI est offert dans les dosages suivants :**

Solution stérile par voie sous-cutanée; 284 mg d'inotersen par seringue de 1,5 mL

### **N'utilisez pas TEGSEDI si :**

- vous êtes allergique à inotersen ou à l'un des ingrédients de sa formulation;
- votre taux de plaquettes est inférieur à  $100 \times 10^9$  par litre;
- vos résultats de fonction rénale sont les suivants :
  - rapport protéine/créatinine (RPC)  $\geq 113$  mg/mmol,
  - débit de filtration glomérulaire estimé (DFGE)  $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>;
- vous souffrez d'une maladie hépatique sévère.

### **Pour éviter les effets secondaires et garantir une utilisation appropriée, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TEGSEDI. Parlez-lui de vos éventuels problèmes de santé, y compris dans les cas ci-dessous :**

- Votre numération des plaquettes est faible. Les symptômes d'un faible taux de plaquettes incluent :
  - une apparition facile ou inexplicable d'hématomes;
  - un saignement prolongé des plaies;
  - du sang dans l'urine ou les selles;
  - un saignement des gencives et du nez;
  - un saignement cutané qui apparaît sous forme d'éruption de taches rouges.
- Vous prenez des anticoagulants ou des médicaments qui pourraient diminuer le taux de plaquettes, comme de l'acide acétylsalicylique ou de la warfarine.
- Vous avez déjà développé un saignement sévère.
- Vous avez 65 ans ou plus.
- Vous avez déjà subi une transplantation hépatique.
- Vous souffrez de lésions rénales.
- Vous prenez des médicaments qui pourraient endommager votre fonction rénale, comme certains analgésiques (opioïdes).
- Vous allaitez. Il n'a pas été établi si TEGSEDI passe dans le lait maternel.

### **Autres mises en garde à connaître :**

#### **Faible taux de vitamine A :**

Si vous ressentez des symptômes de faible taux de vitamine A avant de commencer le traitement de TEGSEDI, votre médecin vous recommandera de prendre un supplément de vitamine A. Après la disparition des symptômes, votre médecin vous fera commencer le traitement de TEGSEDI.

TEGSEDI pourrait diminuer votre taux de vitamine A, et vous pourriez devoir prendre un supplément de vitamine A pendant le traitement. Votre médecin vous indiquera la dose de vitamine A appropriée pour vous.

- Les symptômes d'un faible taux de vitamine A incluent :
  - les yeux secs;
  - une mauvaise vision;
  - une diminution de la vision nocturne;
  - une vision trouble ou embrouillée.

#### **Grossesse :**

- **Parlez à votre médecin immédiatement** si vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou envisagez de tomber enceinte. TEGSEDI pourrait avoir un effet sur votre taux de vitamine A, et un taux faible ou élevé de vitamine A peut nuire au bébé.
- Si vous êtes en âge de procréer, vous devriez utiliser une méthode de contraception pendant le traitement.

#### **Risque de saignement :**

TEGSEDI pourrait diminuer le taux de plaquettes dans votre sang. Les plaquettes sont des cellules sanguines qui aident à la coagulation du sang.

#### **Épreuves de laboratoire :**

Votre médecin réalisera des épreuves de laboratoire pour évaluer les effets de TEGSEDI sur :

- **vos reins** : analyses de sang et d'urine pour mesurer la fonction rénale avant de commencer TEGSEDI, toutes les quatre semaines ou plus fréquemment au besoin pendant le traitement et huit semaines après la fin du traitement;
- **votre foie** : analyses de sang pour mesurer la fonction rénale avant de commencer TEGSEDI et à tous les 4 mois par la suite.
- **votre taux de plaquettes** : analyses du sang avant de commencer le traitement de TEGSEDI, toutes les deux semaines ou plus fréquemment au besoin pendant le traitement et huit semaines après la fin du traitement.

#### **Réactions allergiques :**

TEGSEDI peut provoquer de graves réactions allergiques. Ces réactions allergiques surviennent souvent dans les 2 heures suivant l'injection de TEGSEDI. Obtenez immédiatement des soins d'urgence si vous présentez des symptômes de réaction allergique, notamment :

- difficulté à avaler;
- douleur thoracique ou douleur articulaire ou douleur musculaire;
- tension artérielle élevée;
- symptômes d'allure grippale ou frissons ou bouffées vasomotrices;
- rougeur à la paume des mains;
- tremblements ou secousses.

**Informez votre professionnel de la santé de tout ce que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.**

#### **Les médicaments suivants peuvent interagir avec TEGSEDI :**

Les interactions avec d'autres médicaments ne sont pas connues.

#### **Comment administrer TEGSEDI :**

- Il est important d'alterner les sites d'injection.
- Choisissez un endroit différent chaque fois que vous injectez TEGSEDI.

**Si vous êtes un soignant :**

- vous pouvez réaliser l'injection sous la peau dans la partie inférieure de l'abdomen, sur le dessus de la cuisse ou sur l'avant-bras.

**Si vous êtes le patient :**

- injectez TEGSEDI sous la peau dans la partie inférieure de l'abdomen ou sur le dessus de la cuisse.

**MODE D'EMPLOI**

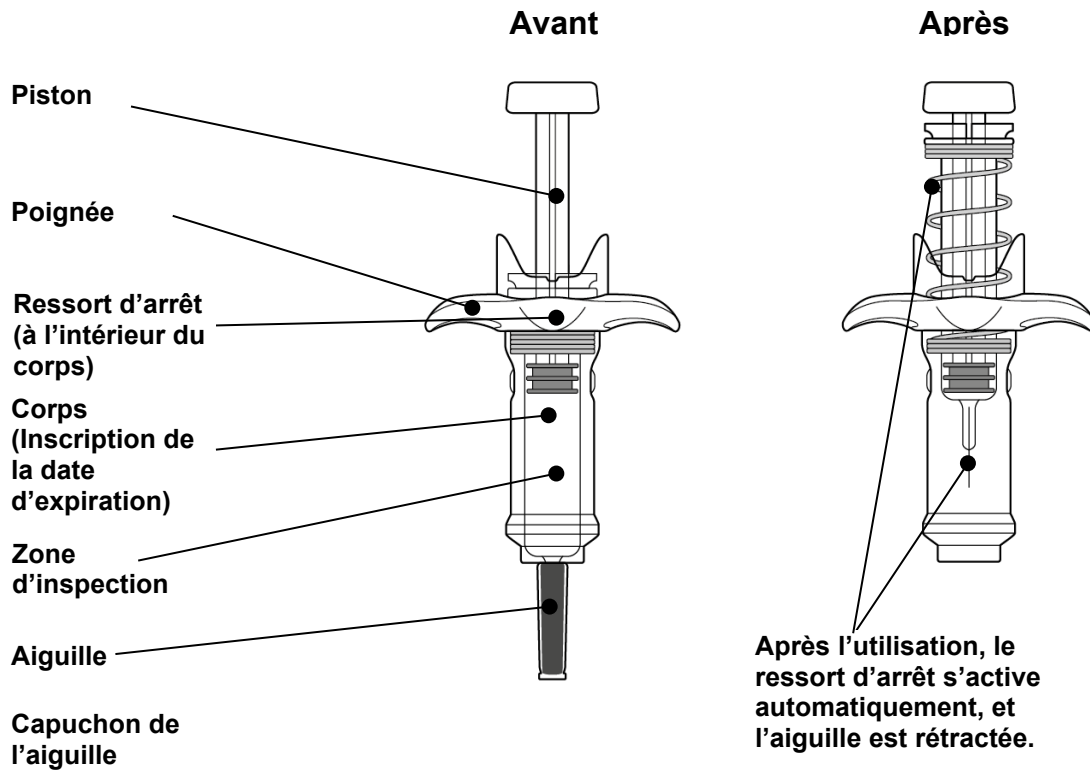
Avant d'utiliser TEGSEDI, votre professionnel de la santé doit vous montrer, à vous ou à votre soignant, comment bien l'utiliser. Si vous ou votre soignant avez des questions, posez-les à votre professionnel de la santé.

Lisez ce mode d'emploi avant d'utiliser votre seringue préremplie TEGSEDI et chaque fois que vous obtenez un renouvellement. Il pourrait y avoir de nouveaux renseignements. Ces renseignements ne remplacent pas une discussion avec un professionnel de la santé au sujet de votre état ou de votre traitement.

Chaque seringue préremplie de TEGSEDI comporte un dispositif de sécurité, contient une dose et est conçue pour une utilisation unique. Ne pas utiliser le médicament s'il semble trouble, s'il contient des particules, s'il présente une décoloration ou si la seringue préremplie fuit. Si la solution semble trouble, si elle contient des particules, si elle est décolorée ou si la seringue préremplie fuit, jeter la seringue préremplie dans un récipient résistant aux perforations (récipient pour objets tranchants) et utiliser une nouvelle seringue préremplie.



## Éléments de la seringue avec dispositif de sécurité



## MISES EN GARDE

**Ne pas** enlever le capuchon de l'aiguille avant d'être à l'**étape 6** du présent mode d'emploi et d'être prêt à injecter TEGSEDI.

**Ne pas** partager la seringue avec une autre personne ni réutiliser votre seringue.

**Ne pas** utiliser si la seringue est tombée sur une surface dure, si elle est endommagée ou si l'aiguille est tordue.

**Ne pas** agiter ni congeler la seringue préremplie.

**Ne pas** utiliser si la date d'expiration sur le côté du corps de la seringue est dépassée.

Si l'une des situations décrites ci-dessus se produit, **jeter** la seringue préremplie dans un récipient résistant aux perforations (récipient pour objets tranchants) et utiliser une nouvelle seringue préremplie.

## PRÉPARATION

### 1. Réunir les fournitures

- 1 seringue préremplie de TEGSEDI réfrigérée
- 1 tampon d'alcool (non fourni)
- 1 tampon de gaze ou d'ouate (non fourni)
- 1 récipient résistant aux perforations (récipient pour objets tranchants) (non fourni)

**Ne pas** réaliser l'injection sans disposer de toutes les fournitures énumérées.

### 2. Se préparer à utiliser la seringue préremplie de TEGSEDI

- Sortir le plat de plastique de l'emballage et vérifier la date d'expiration.
- Laisser TEGSEDI se réchauffer jusqu'à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) pendant au moins 30 minutes avant de réaliser l'injection.
- Enlever la seringue du plat en la tenant par le corps.



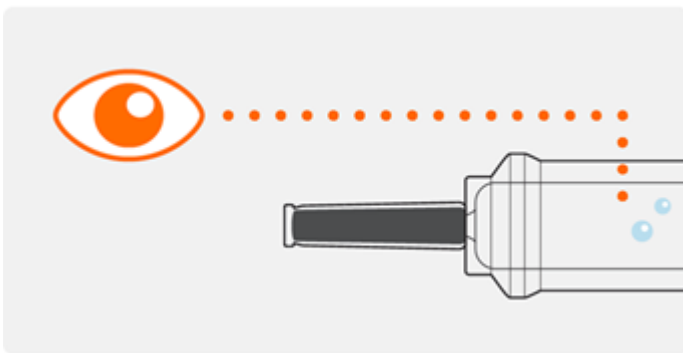
**Ne pas** utiliser la solution si la date d'expiration est dépassée.

Ne réchauffer la seringue d'**aucune autre façon**. Par exemple, **ne pas** réchauffer au micro-ondes ou dans de l'eau chaude ni près d'autres sources de chaleur.

**Ne pas** déplacer le piston.

**Ne pas** enlever la seringue du plat en tenant le capuchon de l'aiguille ou le piston.

### 3. Vérifier le médicament dans la seringue



Regarder dans la zone d'inspection pour vérifier que la solution est translucide, incolore ou jaune pâle. Il est normal d'observer des bulles dans la solution. Vous n'avez pas à faire quoi que ce soit à ce sujet.

**Ne pas** utiliser le produit s'il semble trouble, présente des particules, une décoloration ou une fuite.

Si la solution est trouble, présente des particules, une décoloration ou une fuite, jeter la seringue préremplie dans un récipient résistant aux perforations (récipient pour objets tranchants) et utiliser une nouvelle seringue préremplie.

#### 4. Choisir le site d'injection



Choisir le site d'injection au niveau de l'abdomen ou le devant des cuisses.

**Ne pas** injecter dans un rayon de 3 cm autour du nombril.

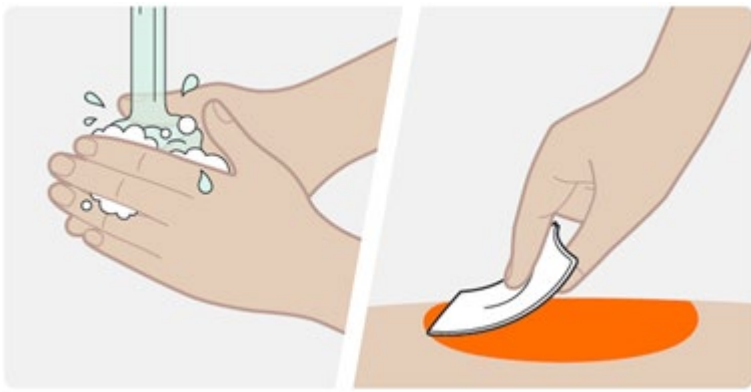
**Ne pas** injecter chaque fois au même site.

**Ne pas** injecter si la peau présente une contusion ou si elle est sensible, rouge ou dure au toucher.

**Ne pas** injecter sur une cicatrice ou si la peau est endommagée.

**Ne pas** injecter à travers les vêtements.

#### 5. Nettoyer le site d'injection



Se laver les mains avec de l'eau et du savon.

Nettoyer le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool, en faisant des mouvements circulaires. Laisser la peau sécher à l'air.

**Ne pas** retoucher le site avant l'injection.

## INJECTION

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



Tenir le corps de la seringue avec l'aiguille pointée loin de soi.

Enlever le capuchon en tirant directement. Ne pas retirer en le tournant.

Une goutte de liquide pourrait sortir de l'aiguille. C'est normal.

Ne pas toucher le piston pour éviter de l'enfoncer avant d'être prêt à injecter.

N'enlever le capuchon qu'au **dernier moment** avant l'injection.

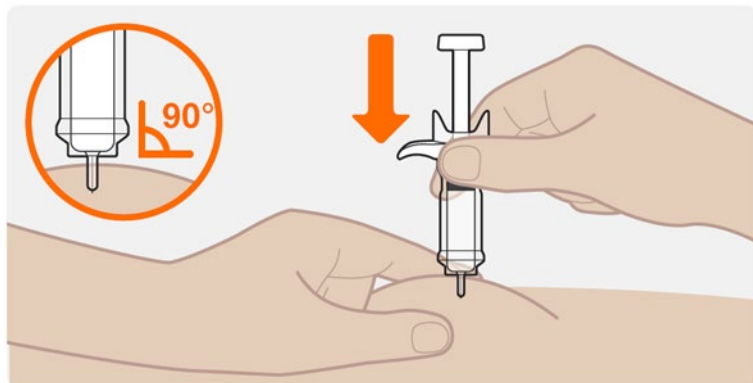
**Ne pas** enlever le capuchon en tenant la seringue par le piston. Toujours tenir le corps de la seringue.

**Ne pas** laisser l'aiguille toucher quelque surface que ce soit.

**Ne pas** enlever les bulles d'air de la seringue.

**Ne pas** remettre le capuchon sur la seringue.

### 7. Insérer l'aiguille



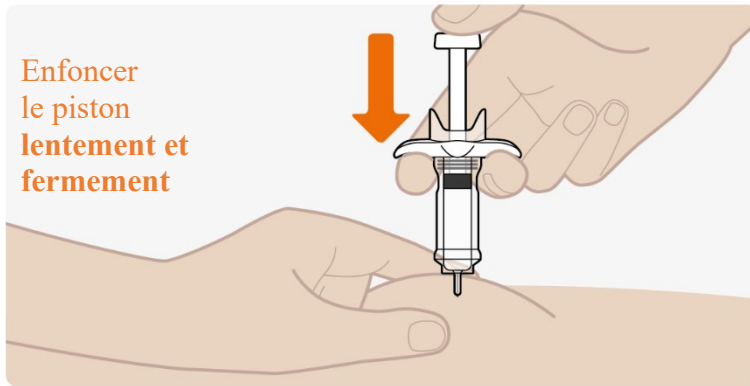
Tenir la seringue d'une main.

Tenir la peau autour du site d'injection de la façon indiquée par votre professionnel de la santé. Il faut soit pincer délicatement la peau au site d'injection, soit injecter sans pincer la peau.

Enfoncer lentement toute l'aiguille au site d'injection choisi à un angle de 90 degrés jusqu'à ce qu'elle soit entièrement insérée.

**Ne pas** tenir la seringue par le piston ni enfoncer le piston pour insérer l'aiguille.

## 8. Commencer l'injection



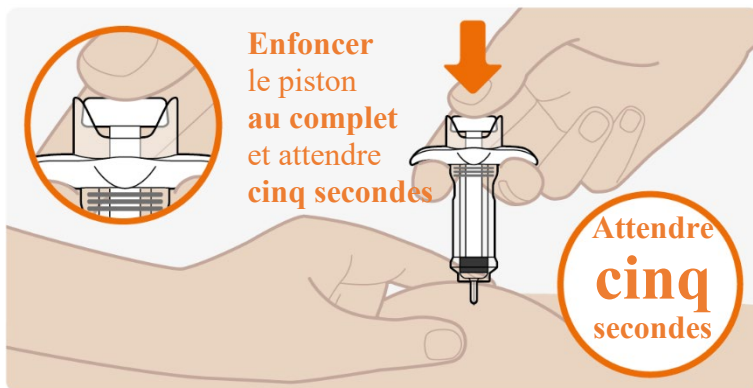
Enfoncer le piston au complet lentement et fermement jusqu'à ce que le médicament soit injecté. S'assurer que l'aiguille demeure insérée au complet au site d'injection pendant l'injection du médicament. Il est important d'enfoncer le piston au complet.

La seringue pourrait faire un clic pendant que vous enfoncez le piston. C'est normal. Ce son **n'est pas** le signe que l'injection est terminée.

Le piston peut sembler plus dur à enfoncer vers la fin de l'injection. Il faut peut-être pousser un peu plus fort sur le piston pour s'assurer de l'avoir enfoncé le plus possible.

**Ne pas** relâcher le piston.

## 9. Enfoncer le piston

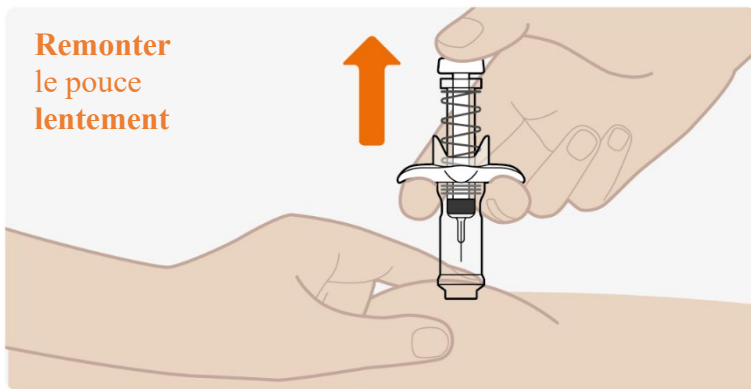


Enfoncer fermement le piston à la fin de l'injection. Enfoncer le piston au complet et attendre cinq secondes. Si vous relâchez le piston trop rapidement, vous pourriez perdre une partie du médicament.

Le piston commencera à remonter automatiquement après avoir été pleinement enfoncé.

Enfoncer de nouveau si le piston ne commence pas à remonter automatiquement.

## 10. Terminer l'injection



Remonter lentement le piston et laisser le ressort d'arrêt entraîner automatiquement le piston vers le haut.

L'aiguille devrait alors être rétractée à l'intérieur de la seringue en toute sécurité, et le mécanisme de ressort d'arrêt doit être visible à l'extérieur de la seringue.

Quand le piston arrête de s'enfoncer, votre injection est terminée.

Si le piston ne remonte pas automatiquement en relâchant la pression, c'est que le ressort d'arrêt ne s'est pas activé, et il faut enfoncer de nouveau le piston avec plus de force.

Jeter le capuchon et la seringue dans un récipient résistant aux perforations (récipient pour objets tranchants) immédiatement. (Voir la section « [Jeter la seringue usagée](#) ».)

**Ne pas** tirer le piston pour le faire remonter à la main. Tirer la seringue au complet, à la verticale.

**Ne pas** essayer de remettre le capuchon sur l'aiguille rétractée.

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

## ÉLIMINATION

### Jeter la seringue usagée



Mettre la seringue préremplie TEGSEDI usagée dans un récipient pour objets tranchants immédiatement après l'utilisation. Ne pas jeter la seringue préremplie dans vos ordures ménagères.

### Posologie habituelle :

- 284 mg/1,5 mL d'inotersen injecté sous la peau une fois par semaine.
- Votre médecin pourrait changer la fréquence d'injection de votre dose selon vos résultats de taux de plaquettes.
- Chaque seringue préremplie contient une dose et est conçue pour une utilisation unique.

- Utiliser tout le contenu de la seringue.
- Toujours prendre la dose le même jour de la semaine.
- Votre médecin vous recommandera de prendre de la vitamine A pendant le traitement de TEGSEDI.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous avez pris trop de TEGSEDI, contactez votre professionnel de la santé, le service des urgences ou le centre antipoison régional immédiatement, même si vous ne présentez aucun symptôme.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous y pensez. Cependant, s'il reste deux jours ou moins avant votre prochaine dose, sautez la dose oubliée et continuez avec votre prochaine dose prévue. Retournez à l'horaire de dosage normal. Ne prenez pas deux doses à la fois ni deux doses des jours consécutifs.

**Quels sont les effets secondaires possibles de TEGSEDI?**

La liste des effets secondaires possibles que vous pouvez éprouver en prenant TEGSEDI n'est pas exhaustive. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas répertoriés dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

**Parmi les effets secondaires très fréquents figurent :**

- Thrombocytopénie (faible taux de plaquettes , c.-à-d. des cellules sanguines qui aident à la coagulation dans votre corps pour arrêter les saignements)
- Anémie (diminution du nombre de globules rouges qui peut pâlir la peau et entraîner une faiblesse et un essoufflement)
- Vomissements ou nausées
- Diarrhée
- Constipation
- Érythème au site d'injection (rougeur autour du site d'injection), prurit au site d'injection (démangeaison au site d'injection) ou douleur au site d'injection
- Fatigue
- Œdème périphérique (gonflement des chevilles, des pieds ou des doigts)
- Fièvre (augmentation de la température corporelle)
- Frissons (sensation de froid)
- Myalgie (douleurs musculaires) ou arthralgie (douleurs articulaires)
- Maux de tête

**Parmi les effets secondaires fréquents figurent :**

- Éosinophilie (augmentation du nombre de globules blancs appelés éosinophiles dans le sang qui vous aident à combattre l'infection)
- Douleur thoracique ou troubles cardiaques, comme la fibrillation auriculaire (un rythme cardiaque irrégulier qui pourrait augmenter le risque d'AVC ou de complications cardiaques) ou l'insuffisance cardiaque congestive (une condition où le cœur pompe le sang de façon inefficace et qui cause souvent de l'essoufflement, de la faiblesse et le gonflement des jambes et des chevilles)
- Trouble de l'équilibre ou vertige (sensation de tournis, de perdre l'équilibre ou d'être instable)
- Hypothyroïdisme (faible taux d'hormone thyroïdienne, ce qui cause de la fatigue, une sensation de froid, une prise de poids, des problèmes de mémoire et de concentration)
- Troubles de la vue, comme des cataractes (opacification du cristallin de l'œil, ce qui cause une diminution de la vision), l'hyperémie oculaire (blanc de l'œil injecté de sang) ou des corps

flottants (des opacités ressemblant à des taches grises ou noires, qui défilent parfois devant l'œil)

- Bouche sèche
- Distension abdominale (gonflement ou ballonnement du ventre)
- Reflux gastro-œsophagien pathologique (se produit lorsque l'acide de l'estomac remonte le tube digestif et cause des brûlures d'estomac)
- Symptômes semblables à ceux de la grippe, comme une température élevée, des douleurs et des frissons
- Gonflement périphérique (gonflement aux jambes inférieures et aux mains)
- Réaction au site d'injection (inflammation ou dommage des tissus autour du site d'injection), contusion, gonflement, décoloration, éruption, hémorragie (saignement excessif au site d'injection) au site d'injection, hématome (contusion solide de sang coagulé autour du site d'injection) ou induration (durcissement de la région autour du site d'injection)
- Infections des voies respiratoires supérieures (infection de la bouche, du nez, de la gorge ou du larynx)
- Bactériurie asymptomatique (présence de bactéries dans l'urine qui n'entraînent pas de symptômes)
- Infection, abrasion ou lésion de la peau (égratignure, éraflure, masse anormale ou érythème cutané)
- Infection localisée (infection qui touche une partie précise du corps ou d'un organe)
- Gastroentérite virale (infection de l'estomac et des intestins causée par un virus; les symptômes incluent la diarrhée, des crampes et des vomissements)
- Contusion (hématome)
- Blessure à un membre
- Diminution du taux de plaquettes (diminution des plaquettes, c.-à-d. des cellules sanguines qui aident à la coagulation dans votre corps pour arrêter les saignements)
- Changements de vos résultats d'analyse de sang et d'urine (qui pourraient indiquer une infection ou des dommages au foie ou aux reins)
- Diminution de l'appétit
- Déshydratation
- Carence en vitamine D (manque de vitamine D)
- Douleur au dos, spasmes musculaires, douleur ou raideur musculosquelettique (douleur ou raideur qui pourraient toucher les ligaments, les tendons, les muscles ou les os)
- Paraesthésie (sensation de fourmillements)
- Syncope (perte de conscience temporaire ou évanouissement) ou perte de conscience
- Présyncope (sensation d'étourdissement ou de vertige)
- Migraine
- Somnolence (endormissement)
- Dépression
- Insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë ou chronique
- Dyspnée (essoufflement)
- Douleur oropharyngée (mal de gorge)
- Épanchement pleural (accumulation de liquide dans les poumons qui pourrait nuire à la respiration)
- Toux productive (toux qui produit du flegme)
- Érythème (rougeur de la peau)
- Hyperhidrose (sueurs excessives)
- Prurit (démangeaison), éruption, urticaire ou ulcère cutané (plaie ouverte sur la peau)
- Sueurs nocturnes
- Lésion de la peau (masse anormale ou érythème cutané)



- Changements de la pression artérielle, notamment l'hypertension (haute pression), l'hypotension (basse pression) ou l'hypotension orthostatique (sensation de faiblesse ou d'étourdissement, un évanouissement en se levant en raison d'une chute de pression artérielle)
- Hématomes (accumulation solide de sang dans les tissus qui pourrait ressembler à une contusion)

Effets secondaires graves et actions recommandées			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une assistance médicale immédiate
	Seulement si grave	Dans tous les cas	
<b>TRÈS FRÉQUENT</b> Un faible taux de plaquettes dans le sang (symptômes comme l'apparition facile et fréquente d'hématomes, de petites taches rouges sur la peau, un saignement des gencives, des saignements qui n'arrêtent pas, des saignements du nez)		√	
<b>FRÉQUENT</b> Inflammation des reins (symptômes comme une urine écumeuse, rose ou brunâtre ou du sang dans l'urine)		√	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b> <b>Réaction allergique</b> (symptômes comme l'enflure du visage, des lèvres ou de la gorge, éruption, démangeaison, urticaire, difficulté à respirer ou respiration sifflante)			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient si problématique qu'il interfère avec vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

#### Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler à Santé Canada tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé.

- Visitez la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour en savoir plus sur la façon de les signaler en ligne, par la poste, par télécopieur ou
- Composez sans frais le 1 866 234-2345.

*REMARQUE : Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'information sur la gestion de vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

#### Conservation :

Conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C dans l'emballage d'origine et protéger de la lumière. Sortir du réfrigérateur au moins 30 minutes avant l'utilisation. TEGSEDI peut être entreposé sans réfrigération (entre 2 °C et 30 °C) dans son emballage d'origine pendant au maximum six semaines; si TEGSEDI n'a pas été utilisé dans les six semaines, jeter la solution.

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

**Si vous souhaitez obtenir plus de renseignements sur TEGSEDI :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez trouver l'intégralité de la monographie du produit préparée pour les professionnels de santé, qui comprend également les renseignements sur le médicament destinés au patient sur le site de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), sur le site du fabricant (<http://www.akceatx.ca/>) ou en composant le 1 833 327-0723.

Cette notice a été préparée par Akcea Therapeutics, Inc.

Dernière révision : 1 mars 2022