

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

10. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tegsedi 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 189 mg inotersenu (ve formě sodné soli inotersenu).

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 284 mg inotersenu (ve formě sodné soli inotersenu) v 1,5 ml roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok (pH 7,5 – 8,8)

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tegsedi je indikován k léčbě stadia 1 nebo stadia 2 polyneuropatie u dospělých pacientů s hereditární transthyretinovou amyloidózou (hATTR).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu je třeba zahájit a udržovat pod vedením lékaře se zkušenostmi s léčbou pacientů s hereditární transthyretinovou amyloidózou.

Dávkování

Doporučená dávka podávaná subkutánní injekcí je 284 mg inotersenu. Dávky se mají podávat jednou týdně. Kvůli konzistenci v dávkování mají být pacienti poučeni, aby injekce byly podávány ve stejný den každý týden.

Úprava dávky v případě poklesu počtu trombocytů

Inotersen je spojen s poklesem počtu trombocytů, což může způsobit trombocytopenii. Dávkování se má upravit podle laboratorních hodnot následujícím způsobem:

Tabulka 1 Monitorování podle počtu trombocytů a dávkovací doporučení pro inotersen

Počet trombocytů ($\times 10^9/l$)	Frekvence monitorování	Dávkování
> 100	Jednou za 2 týdny	Týdenní dávkování má pokračovat
≥ 75 až < 100*	Jednou týdně	Frekvence dávkování se má snížit na 284 mg jednou za 2 týdny
< 75*	Dvakrát týdně do 3 následných hodnot nad 75 a pak monitorování jednou týdně.	Dávkování se má přerušit, dokud 3 následné hodnoty nejsou > 100. Při opětovném zahájení léčebné dávky se má

Počet trombocytů ($\times 10^9/l$)	Frekvence monitorování	Dávkování
		frekvence snížit na 284 mg jednou za 2 týdny.
$< 50^{\ddagger\ddagger}$	Dvakrát týdně do 3 následných hodnot nad 75 a pak monitorování jednou týdně. Častější monitorování má být zváženo, pokud jsou přítomné další rizikové faktory pro krvácení.	Dávkování se má přerušit, dokud 3 následné hodnoty nejsou > 100 . Při opětovném zahájení léčebné dávky se má frekvence snížit na 284 mg jednou za 2 týdny. Podávání kortikosteroidů má být zváženo, pokud jsou přítomné další rizikové faktory pro krvácení.
$< 25^{\ddagger}$	Denně do 2 následných hodnot nad 25. Pak monitoring dvakrát týdně do 3 následných hodnot nad 75. Pak sledování jednou týdně až do stabilizace.	Léčba se má ukončit. Doporučuje se podávání kortikosteroidů.

* Pokud následující test potvrzuje úvodní výsledek testu, pak je třeba frekvenci monitorování a dávkování upravit dle doporučení v tabulce.

$\ddagger$ Další rizikové faktory pro krvácení zahrnují věk > 60 let, podávání antikoagulačních nebo antiagregačních léčivých přípravků anebo předchozí anamnézu velkých krvácivých příhod.

$\ddagger$ Důrazně se doporučuje, aby pacient dostával kortikosteroidy k odvrácení poklesu počtu trombocytů, pokud nejsou kortikosteroidy kontraindikovány. Pacienti, kteří ukončí léčbu inotersenem v důsledku počtu trombocytů menším než $25 \times 10^9/l$, nemají terapii zahajovat znovu.

Vynechané dávky

Pokud dojde k vynechání dávky inotersenu, pak se má další dávka podat co nejdříve je to možné, pokud není další plánovaná dávka během dvou dnů. V takovém případě se má vynechaná dávka přeskočit a další dávka se má podat dle plánu.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let nebo starších není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2). Inotersen se nesmí používat u pacientů s poměrem protein/kreatinin v moči (UPCR) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) nebo s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) < 45 ml/min/1,73m² (viz bod 4.3).

Vzhledem k riziku glomerulonefritidy a možného poklesu renální funkce se má během léčby inotersenem sledovat UPCR a eGFR (viz bod 4.4). Pokud se potvrdí akutní glomerulonefritida, je třeba zvážit trvalé ukončení léčby.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se nesmí inotersen používat (viz bod 4.3).

Pacienti podstupující transplantaci jater

Inotersen nebyl hodnocen u pacientů, kteří podstupují transplantaci jater. Proto se doporučuje, aby bylo podávání inotersenu ukončeno u pacientů, kteří podstupují transplantaci jater.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost inotersenu u dětí a dospívajících do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Pouze subkutánní podání. Jedna předplněná injekční stříkačka je určena pouze k jednorázovému použití.

První injekce podaná pacientem nebo ošetřovatelem se má provést pod dohledem odpovídajícím způsobem vyškoleného zdravotníka. Pacienti a/nebo ošetřovatelé musí být vyškoleni v subkutánním podávání přípravku Tegsedi.

Místa pro podání injekce zahrnují břicho, horní část stehna nebo zevní horní část paží. Je důležité měnit místa pro podání injekce. Pokud se injekce aplikuje do horní části paže, má ji podat jiná osoba. Injekce se nemá podávat do oblasti pasu a dalších míst, kde dochází k tlaku nebo tření oblečení. Přípravek Tegsedi se nemá injikovat do oblastí s postižením kůže nebo poraněním. Také je třeba se vyhýbat oblastem s tetováním a jizvami.

Předplněná injekční stříkačka má před podáním dosáhnout pokojovou teplotu. Musí se vyjmout z chladničky alespoň 30 minut před použitím. Jiné způsoby zahřívání se používat nemají.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Počet trombocytů $< 100 \times 10^9/l$ před léčbou.

Poměr protein/kreatinin v moči (UPCR) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) před léčbou.

Odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) < 45 ml/min/1,73 m².

Těžká porucha funkce jater.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Trombocytopenie

Inotersen je spojen s poklesem počtu trombocytů, což může kdykoli během léčby vést k trombocytopenii (viz bod 4.8). Počet trombocytů je třeba během celého průběhu léčby inotersenem sledovat každé 2 týdny a po dobu 8 týdnů po ukončení léčby. Doporučení pro úpravu frekvence monitorování a dávkování inotersenu jsou uvedeny v tabulce 1 (viz bod 4.2).

Pacienty je třeba poučit, aby hlásili okamžitě svému lékaři, pokud se u nich objeví jakékoliv známky neobvyklého nebo prodlouženého krvácení (např. Petechie, spontánní vznik modřin, subkonjunktivální krvácení, krvácení z nosu, krvácení z dásní, krev v moči nebo ve stolici, krvácení do očního bělma), ztuhlost krku nebo atypické těžké bolesti hlavy, protože tyto příznaky mohou být způsobeny krvácením do mozku.

Je třeba zvláštní pozornost u starších pacientů, u pacientů, kteří užívají antitrombotické léčivé přípravky, antiagregační léčivé přípravky nebo léčivé přípravky, které mohou snižovat počet trombocytů (viz bod 4.5), a u pacientů s předchozí anamnézou velké krvácivé příhody.

Glomerulonefritida/pokles renální funkce

U pacientů léčených inotersenem se objevila glomerulonefritida (viz bod 4.8). Pokles renální funkce je možné pozorovat u mnoha subjektů bez příznaků glomerulonefritidy (viz bod 4.8).

UPCR a eGFR je třeba monitorovat každé 3 měsíce nebo častěji, dle klinické indikace, na základě anamnézy chronického onemocnění ledvin anebo renální amyloidózy. UPCR a eGFR je třeba sledovat po dobu 8 týdnů po ukončení léčby. Pacienty s UPCR více nebo rovné dvojnásobku horní hranice normy nebo s eGFR < 60 ml/min., které jsou potvrzené při opakovaném testování a při absenci alternativního vysvětlení, je třeba sledovat každé 4 týdny.

V případě poklesu eGFR > 30 %, a při absenci alternativního vysvětlení, je třeba zvážit přerušeni podávání inotersenu při očekávání dalšího vyšetření příčiny.

V případě hodnoty UPCR ≥ 2 g/g (226 mg/mmol), která je potvrzena opakovaným vyšetřením, se má podávání inotersenu zastavit do provedení dalšího vyšetření na akutní glomerulonefritidu. Podávání inotersenu se má trvale ukončit, pokud se potvrdí akutní glomerulonefritida. Pokud se glomerulonefritida vyloučí, podávání se může obnovit, pokud je to klinicky indikováno a po zlepšení renální funkce (viz bod 4.3).

Časné zahájení imunosupresivní terapie se má zvážit v případě potvrzené glomerulonefritidy.

Při použití nefrotoxického léčivého přípravku a jiných léčivých přípravků, které mohou narušovat funkci ledvin, je třeba opatrnosti (viz bod 4.5).

Deficit vitamínu A

Na základě mechanismu účinku inotersenu se očekává, že bude inotersen snižovat plazmatickou hladinu vitamínu A (retinol) pod normální hladiny (viz bod 5.1).

Hladiny vitamínu A (retinol) v plazmě pod dolní hranicí normy se mají upravit a jakékoliv oční příznaky nebo známky deficitu vitamínu A je třeba před zahájením podávání inotersenu vyřešit.

Pacienti, kteří dostávají inotersen, mají být perorálně suplementováni asi 3 000 IU vitamínu A denně, aby se snížilo potenciální riziko oční toxicity v důsledku deficitu vitamínu A. Odeslání k očnímu vyšetření se doporučuje v případě, že u pacienta dojde ke vzniku očních příznaků, které odpovídají deficitu vitamínu A, a zahrnují: snížení nočního vidění nebo noční slepotu, přetrvávání syndromu suchého oka, zánět oka, zánět nebo ulcerace rohovky, ztlustění rohovky a perforace rohovky.

Během prvních 60 dnů těhotenství může být příliš vysoká nebo příliš nízká hladina vitamínu A spojena se zvýšeným rizikem malformace plodu. Proto se má před zahájením léčby vyloučit těhotenství a ženy ve fertilním věku mají používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6). Pokud ženy plánují těhotenství, má se podávání inotersenu a vitamínu A ukončit a mají se změřit plazmatické hladiny vitamínu A, které se musí navrátit do normy předtím, než bude zopakován pokus o početí.

V případě neplánovaného těhotenství se doporučuje ukončit podávání inotersenu. V důsledku dlouhého poločasu inotersenu (viz bod 5.2) se může deficit vitamínu A vyvinout dokonce i po ukončení léčby. Není možné poskytnout žádné doporučení z hlediska ukončení nebo pokračování v suplementaci vitamínem A během prvního trimestru neplánovaného těhotenství. Pokud pokračuje suplementace vitamínem A, denní dávka nemá překročit 3 000 IU denně v důsledku nedostatku údajů, které by podpořily podávání vyšší dávky. Poté se má pokračovat v suplementaci vitamínem A v dávce 3 000 IU denně v druhém a třetím trimestru, pokud se hladiny retinolu v plazmě dosud nevrátily k normě z důvodu zvýšeného rizika deficitu vitamínu A v třetím trimestru.

Není známo, zda je suplementace vitamínem A v těhotenství dostatečná k prevenci deficitu vitamínu A, pokud těhotná žena pokračuje v používání inotersenu. Nicméně zvyšování suplementace vitamínem A nad 3 000 IU denně během těhotenství pravděpodobně nezkoriguje hladiny retinolu v plazmě v důsledku mechanismu účinku inotersenu a může být škodlivé pro matku a plod.

Monitorování jater a polékové poškození jater

U pacientů léčených inotersenem se běžně vyskytují zvýšené hladiny aminotransferáz. Byly také hlášeny závažné případy polékového poškození jater (*drug induced liver injury*, DILI), včetně případů s dlouhou dobou nástupu (až 1 rok). Před zahájením léčby inotersenem je třeba vyšetřit jaterní funkce. Jaterní enzymy je třeba měřit 4 měsíce po zahájení léčby inotersenem a každý rok poté nebo častěji dle klinické indikace. Pacienty, kteří hlásí příznaky, které mohou indikovat poškození jater, zahrnující únavu, anorexii, diskomfort v pravé horní části břicha, tmavou moč nebo žloutenku, je nutné okamžitě, pokud možno do 72 hodin, klinicky vyšetřit a provést u nich testy funkce jater. Je třeba zvážit přerušení léčby, dokud nebude provedeno klinické vyšetření a vyhodnocení funkce jater. Pokud existuje podezření, že u pacienta došlo k poškození jater vyvolanému inotersenem, je třeba podávání inotersenu trvale ukončit.

Inotersen se nesmí používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 4.3).

Rejekce transplantovaných jater

Inotersen nebyl hodnocen v klinických studiích u pacientů podstupujících transplantaci jater (bod 4.2). Případy rejekce transplantovaných jater byly hlášeny u pacientů léčených inotersenem. Pacienti s předchozí transplantací jater mají být během léčby inotersenem monitorováni s ohledem na známky a příznaky rejekce transplantátu. U těchto pacientů mají být testy jaterních funkcí prováděny měsíčně. U pacientů, u nichž se během léčby vyvine rejekce transplantovaných jater, se má zvážit ukončení podávání inotersenu.

Opatření před zahájením podávání inotersenu

Počet trombocytů, odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR), poměr protein/kreatinin v moči (UPCR), jaterní enzymy, těhotenství a hladiny vitaminu A je třeba sledovat před léčbou přípravkem Tegsedí.

Přechodné zvýšení C-reaktivního proteinu (CRP) a počtu trombocytů se mohou objevit u některých pacientů po zahájení podávání inotersenu. Tato reakce typicky ustoupí spontánně po několika dnech léčby.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1,5 ml roztoku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Je třeba opatrnosti při použití antitrombotických léčivých přípravků, antiagregačních přípravků a léčivých přípravků, které mohou snižovat počet trombocytů, například kyseliny acetylsalicylové, klopidoogrelu, warfarinu, heparinu, nízkomolekulárních heparinů, inhibitorů faktoru Xa, jako je rivaroxaban a apixaban, a inhibitorů trombinu, jako je dabigatran (viz body 4.2 a 4.4).

Je třeba opatrnosti při souběžném užívání nefrotoxických léčivých přípravků a dalších léčivých přípravků, které mohou narušit funkci ledvin, jako jsou sulfonamidy, antagonisté aldosteronu, anilidy, přirozené opiové alkaloidy a jiné opioidy (viz bod 4.4). Systematické hodnocení souběžného podávání inotersenu a potenciálně nefrotoxických léčivých přípravků nebylo provedeno.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Inotersen snižuje plazmatické hladiny vitaminu A, který je zásadní pro normální vývoj plodu. Není známo, zda suplementace vitaminem A bude dostačující pro snížení rizika pro plod (viz bod 4.4).

Z tohoto důvodu se má těhotenství vyloučit před zahájením léčby inotersenem a ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání inotersenu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3). V důsledku potenciálního teratogenního rizika nevyvážených hladin vitamínu A se nemá inotersen používat během těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu inotersenem. Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci během léčby inotersenem.

Kojení

Není známo, zda se inotersen/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování inotersenu/metabolitů do mléka (viz bod 5.3). Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Tegsedi.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje ohledně účinku inotersenu na fertilitu u člověka. Studie na zvířatech neukázaly žádný vliv inotersenu na fertilitu u mužů a žen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Tegsedi nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky během léčby inotersenem byly nežádoucí účinky spojené s reakcemi v místě aplikace injekce (50,9 %). Další nejčastěji hlášené nežádoucí účinky při použití inotersenu byly nauzea (31,3 %), bolest hlavy (23,2 %), pyrexie (19,6 %), periferní otok (18,8 %), zimnice (17,9 %), zvracení (15,2 %), anémie (13,4 %), trombocytopenie (13,4 %) a snížený počet trombocytů (10,7 %).

Tabulkové shrnutí nežádoucích účinků

Tabulka 2 uvádí nežádoucí účinky léku uvedené dle tříd orgánových systémů MedDRA. V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny dle frekvence, s nejčastějšími nežádoucími účinky uvedenými jako první. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti. Odpovídající frekvence pro každý nežádoucí účinek je dále založena na následující konvenci: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2. Seznam nežádoucích účinků v klinických studiích a ze zdrojů po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy krve a lymfatického	trombocytopenie anémie	eozinofilie		

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
systému	snížený počet trombocytů			
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita	
Poruchy metabolismu a výživy		snížená chuť k jídlu		
Poruchy nervového systému	bolest hlavy			
Cévní poruchy		ortostatická hypotenze hypotenze hematom		
Gastrointestinální poruchy	zvracení nauzea			
Poruchy jater a žlučových cest		zvýšení aminotransferáz		Polékové poškození jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně		svědění kožní vyrážka		
Poruchy ledvin a močových cest		glomerulonefritida proteinurie selhání ledvin akutní poškození ledvin porucha funkce ledvin		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	pyrexie zimnice reakce v místě aplikace injekce periferní edém	onemocnění podobné chřipce periferní otok změna barvy v místě aplikace injekce		
Poranění, otravy a procedurální komplikace		kontuze		

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě aplikace injekce

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky zahrnovaly ty spojené s reakcí v místě aplikace injekce (bolest v místě aplikace injekce, zarudnutí, svědění, otok, vyrážku, induraci, modřiny a krvácení). Tyto nežádoucí účinky obvykle ustoupí samy nebo se mohou léčit symptomaticky.

Trombocytopenie

Inotersen je spojen s poklesem počtu trombocytů, což může vést k trombocytopenii. Ve fázi 3 studie NEURO-TTR byl pozorován pokles počtu trombocytů pod normální hodnotu ($140 \times 10^9/l$) u 54 % pacientů léčených inotersenem a 13 % pacientů s placebem. Poklesy pod $100 \times 10^9/l$ byly pozorovány u 23 % pacientů léčených inotersenem a 2 % pacientů, kteří dostávají placebo. Potvrzené počty trombocytů $< 75 \times 10^9/l$ byly pozorovány u 10,7 % pacientů léčených inotersenem. Tři pacienti (3 %) měli počet trombocytů $< 25 \times 10^9/l$. Jeden z těchto pacientů měl fatální nitrolební krvácení. Pacienty je třeba během léčby inotersenem monitorovat z hlediska trombocytopenie (viz bod 4.4).

Imunogenita

V pivotní studii fáze 2/3 bylo po 15 měsících léčby 30,4 % pacientů léčených inotersenem pozitivních na protilátky proti léku. Vývoj protilátek proti inotersenu byl charakterizován pozdním nástupem (medián nástupu > 200 dnů) a nízkým titrem (medián vrcholového titru 284 v pivotní studii). V přítomnosti protilátek proti léku nebyl pozorován žádný vliv na farmakokinetické vlastnosti (maximální plazmatická koncentrace (C_{max}), plocha pod křivkou (AUC) nebo biologický poločas) a účinnost inotersenu, ale pacienti s protilátkami proti léku měli více reakcí v místě aplikace injekce.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování je třeba poskytnout podpůrnou lékařskou péči zahrnující konzultaci se zdravotníkem a důkladné sledování klinického stavu pacienta.

Pravidelně je třeba monitorovat počty trombocytů a renální funkci.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva nervového systému, ATC kód: N07XX15

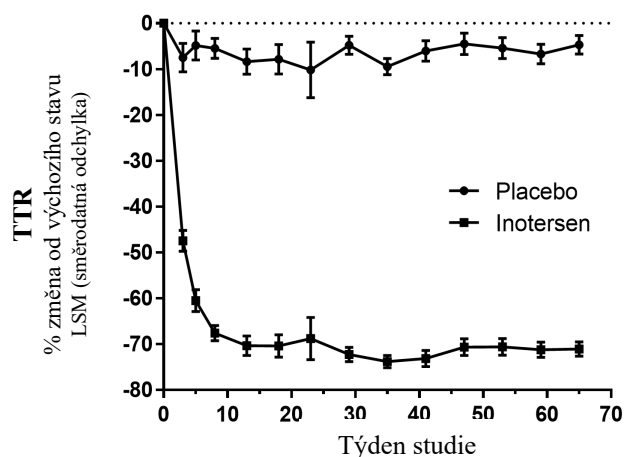
Mechanismus účinku

Inotersen je 2'-O-2-methoxyethyl (2'-MOE) fosforothiát antisense oligonukleotidový (ASO) inhibitor produkce lidského transthyretinu (TTR). Selektivní vazba inotersenu na TTR messengerovou RNA (mRNA) způsobuje degradaci mutantního a divokého typu (normálního) TTR mRNA. To brání syntéze TTR proteinu v játrech, což vede k signifikantnímu poklesu v hladinách mutovaného TTR proteinu i divokého typu TTR proteinu vylučovaného játry do cirkulace.

TTR je nosný protein pro retinol vázající protein 4 (RBP4), který je hlavním nosičem vitamínu A (retinolu). Proto se očekává, že pokles plazmatického TTR způsobí pokles plazmatického retinolu pod dolní mez normy.

Farmakodynamické účinky

V pivotní studii, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 2/3 k posouzení účinnosti a bezpečnosti ISIS 420915 u pacientů s familiární amyloidní polyneuropatií (studie NEURO-TTR) byl v léčebné skupině inotersenu pozorován robustní pokles cirkulujících hladin TTR během 15měsíčního léčebného období, s průměrnými procentuálními změnami od výchozí hodnoty TTR v séru od 68,41 % do 74,03 % (medián rozsahu: 74,64 % až 78,98 %) od 13. týdne do 65. týdne (obrázek 1). Ve skupině s placebem se průměrná sérová koncentrace TTR snížila o 8,50 % ve 3. týdnu a pak zůstala celkem konstantní během léčebného období.



Transthyretin (TTR)
Metoda nejmenších čtverců (LSM)
Standardní chyba (SE)

Obrázek 1 Procentuální změna od výchozí úrovně TTR v séru v průběhu času

Klinická účinnost a bezpečnost

V multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii NEURO-TTR bylo zahrnuto 172 léčených pacientů s hereditární transthyretinovou amyloidózou s polyneuropatií (hATTR-PN). Onemocnění hATTR-PN se klasifikuje do 3 stadií: i) pacienti ve stadiu 1 nevyžadují pomoc při pohybu, ii) pacienti ve stadiu 2 vyžadují pomoc při pohybu a iii) pacienti ve stadiu 3 jsou upoutáni na vozík. Subjekty se stadiem 1 a 2 hATTR-PN a Neuropathy Impairment Score (NIS) ≥ 10 a ≤ 130 byly zařazeny do pilotní studie NEURO-TTR. Studie hodnotila inotersen v dávce 284 mg podávaný jako jedna subkutánní injekce jednou týdně po dobu 65 týdnů léčby. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 pro inotersen nebo placebo. Primárními cílovými parametry byly změna od výchozího stavu do 66. týdne v kompozitním skóre modifikovaného testu Neuropathy Impairment Score + 7 testů (mNIS+7) a celkové skóre dotazníku Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy (QoL-DN). Pacienti byli stratifikováni pro stadium onemocnění (stadium 1 versus stadium 2), TTR mutace (V30M versus non-V30M) a předchozí léčbu s tafamidisem nebo diflunisalem (ano versus ne). Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3. Výchozí demografické údaje

	Placebo (n=60)	Inotersen (n=112)
Věk (roky), průměr (SD)	59,5 (14,05)	59,0 (12,53)
Věk 65 let a starší, n (%)	26 (43,3)	48 (42,9)
Muži, n (%)	41 (68,3)	77 (68,8)
mNIS+7, průměr (SD)	74,75 (39,003)	79,16 (36,958)
Norfolk QoL-DN, průměr (SD)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Stadium onemocnění, n (%)		
Stadium 1	42 (70,0)	74 (66,1)
Stadium 2	18 (30,0)	38 (33,9)
V30M TTR mutace ¹ , n (%)		
Ano	33 (55,0)	56 (50,0)
Ne	27 (45,0)	56 (50,0)
Předchozí léčba tafamidisem nebo diflunisalem ¹ , n (%)		
Ano	36 (60,0)	63 (56,3)
Ne	24 (40,0)	49 (43,8)

hATTR-CM ² , n (%)	33 (55,0)	75 (66,4)
Trvání onemocnění hATTR-PN ³ (měsíce) průměr (SD)	64,0 (52,34)	63,9 (53,16)
Trvání onemocnění hATTR-CM ³ (měsíce) průměr (SD)	34,1 (29,33)	44,7 (58,00)

10 Na základě klinické databáze

- ² Definováno jako všichni pacienti s diagnózou hereditární transthyretinové amyloidózy s kardiomyopatií (hATTR-CM) při vstupu do studie nebo tloušťka stěny levé komory > 1,3 cm na echokardiogramu bez známé anamnézy persistující hypertenze
- ³ Doba od vzniku příznaků do data informovaného souhlasu.
Modifikovaný test Neuropathy Impairment Score (mNIS)
Quality of Life – Diabetic Neuropathy (QoL-DN)
dědičná transthyretinová amyloidóza-polyneuropatie (hATTR-PN)
Standardní odchylka (SD)

Změny od výchozí hodnoty v obou primárních cílových parametrech (mNIS+7 a Norfolk QoL-DN) prokázaly statisticky signifikantní přínos ve prospěch léčby inotersenem v 66. týdnu (tabulka 4). Výsledky napříč vícenásobnými charakteristikami onemocnění [TTR mutace (V30M, non-V30M)], stadium onemocnění (stadium 1, stadium 2), předchozí léčba s tafamidisem nebo diflunisalem (ano, ne), přítomnost hATTR-CM (ano, ne) v 66. týdnu ukázaly statisticky významný přínos ve všech podskupinách založených na kompozitním skóre mNIS+7 a ve všech mimo jedné z těchto podskupin (skupina CM Echo; p=0,067) na základě celkového skóre Norfolk QoL-DN (tabulka 5). Dále výsledky kompozitních skóre napříč komponentami mNIS+7 a doménami kompozitních skóre Norfolk QoL-DN byly konzistentní s analýzou primárních cílových parametrů a ukázaly přínos v motorických, senzorických a autonomních neuropatiích (obrázek 2).

Tabulka 4. Analýza primárního cílového parametru mNIS+7 a Norfolk QoL-DN

	mNIS+7		Norfolk-QoL-DN	
	Placebo (n=60)	Inotersen (n=112)	Placebo (n=60)	Inotersen (n=112)
Výchozí stav n průměr (SD)	60 74,75 (39,003)	112 79,165 (36,958)	59 48,68 (26,746)	111 48,22 (27,503)
Změna v 66. týdnu n LSM (SE) 95 % IS Rozdíl v LSM (Tegsedi – Placebo) 95 % IS hodnota p	60 25,43 (3,225) 19,11, 31,75	112 10,54 (2,397) 15,85, 15,24 -14,89 -22,55, -7,22 < 0,001	59 12,94 (2,840) 7,38, 18,51	111 4,38 (2,175) 0,11, 8,64 -8,56 -15,42, -1,71 0,015

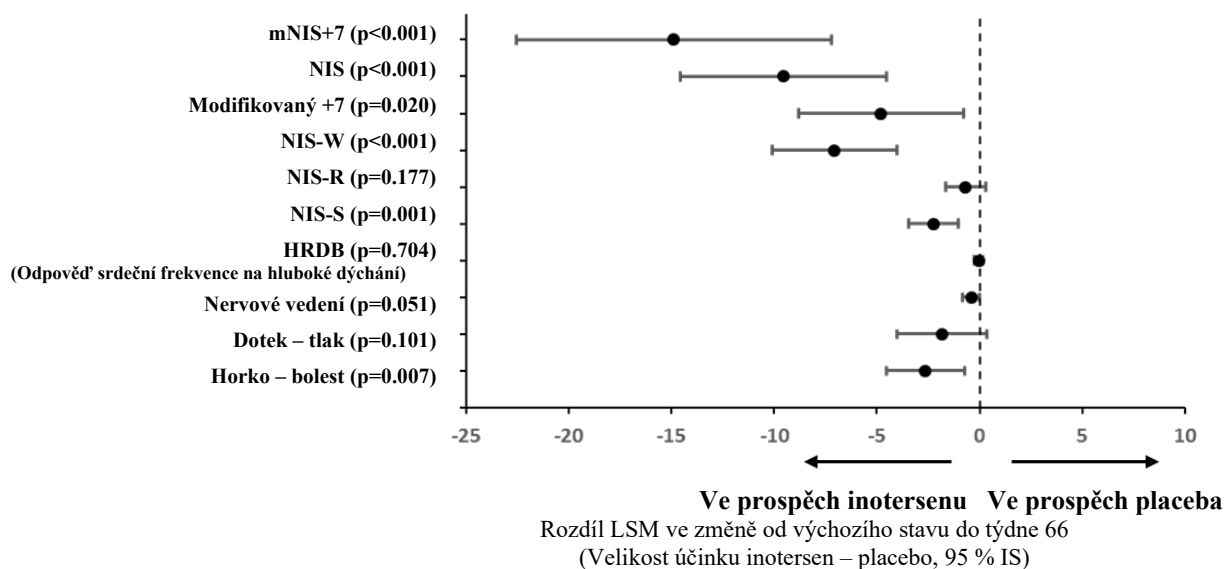
Quality of Life – Diabetic Neuropathy (QoL-DN)

Standardní odchylka (SD)

Metoda nejmenších čtverců (LSM)

Tabulka 5. Analýza podskupiny mNIS+7 a Norfolk QoL-DN

	mNIS+7			Norfolk-QOL-DN		
		Změna od výchozí hodnoty (rozdíl inotersen – placebo)			Změna od výchozí hodnoty (rozdíl inotersen – placebo)	
Podskupina	n (Placebo, Inotersen)	Rozdíl LSM (SE)	P-hodnota	n (Placebo, Inotersen)	Rozdíl LSM (SE)	P-hodnota
66. týden						
V30M	32, 58	-13,52 (3,795)	p<0,001	32, 58	-8,14 (3,998)	p=0,042
Non-V30	28, 54	-19,06 (5,334)	p<0,001	27, 53	-9,87 (4,666)	p=0,034
Stadium I onemocnění	39, 74	-12,13 (3,838)	P=0,002	38, 73	-8,44 (3,706)	p=0,023
Stadium II onemocnění	21, 38	-24,79 (5,601)	p<0,001	21, 38	-11,23 (5,271)	p=0,033
Předchozí použití stabilizátorů	33, 61	-18,04 (4,591)	p<0,001	32, 60	-9,26 (4,060)	p=0,022
Bez předchozí léčby	27, 51	-14,87 (4,377)	p<0,001	27, 51	-10,21 (4,659)	p=0,028
CM-Echo skupina	33, 75	-14,94 (4,083)	p<0,001	33, 75	-7,47 (4,075)	p=0,067
Non-CM- Echo skupina	27, 37	-18,79 (5,197)	p<0,001	26, 36	-11,67 (4,213)	p=0,006



Metoda nejmenších čtverců (LSM)
 Quality of Life – Diabetic Neuropathy (QoL-DN)
 modifikovaný test Neuropathy Impairment Score (mNIS)
 NIS-W – dílčí skóre pro slabost
 NIS-R – dílčí skóre pro svalové napínací reflexy
 NIS-S – dílčí skóre pro klinický pocit
 Odpověď srdeční frekvence na hluboké dýchání (HRDB)

Obrázek 2 Rozdíl v průměru změny nejmenších čtverců (LSM) od výchozího stavu mezi léčebnými skupinami v mNIS+7 a komponentách

Analýza respondérů v mNIS+7 pomocí prahových hodnot od 0bodového do 30bodového zvýšení od výchozího stavu (s použitím bezpečnostní sady) ukázala, že skupina inotersenu měla asi 2násobně vyšší odpověď než skupina s placebem v každé hodnocené prahové hodnotě, což vykazuje konsistenci odpovědi. Respondér byl definován jako subjekt, který měl změnu od výchozího stavu, která byla menší nebo rovná prahové hodnotě. Subjekty, které ukončí léčbu předčasně bez ohledu na důvod nebo u nich chybí údaje z 66. týdne, jsou považovány za non-respondéry. Statistická významnost ve prospěch inotersenu byla prokázána ve všech prahových hodnotách nad 0bodovou změnou.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Tegsedí u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po subkutánním podání se inotersen rychle vstřebává do systémové cirkulace v závislosti na dávce, přičemž střední doby do maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) inotersenu se obvykle dosahuje za 2 až 4 hodiny.

Distribuce

Inotersen se silně váže na lidské plazmatické proteiny (> 94 %) a vázaná frakce je nezávislá na koncentraci. Zdánlivý distribuční objem inotersenu v rovnovážném stavu je 293 litrů u pacientů s hATTR. Velký distribuční objem naznačuje, že se inotersen po subkutánním podání extenzivně distribuuje do tkání.

Biotransformace

Inotersen není substrát metabolismu CYP450 a je metabolizován v tkáních působením endonukleáz za vzniku kratších inaktivních oligonukleotidů, které jsou substráty pro další metabolismus působením exonukleáz. Nezměněný inotersen je převládající cirkulující složkou.

Eliminace

Eliminace inotersenu zahrnuje jak metabolismus v tkáních, tak vylučování močí. Jak inotersen, tak i jeho kratší oligonukleotidové metabolity se vylučují močí. Přítomnost parentní léčivé látky v moči je omezena na méně než 1 % během 24 hodin po podání dávky. Po subkutánním podání je poločas eliminace inotersenu asi 1 měsíc.

Zvláštní skupiny pacientů

Na základě populační farmakokinetické analýzy nemá věk, tělesná hmotnost, pohlaví nebo rasa klinicky relevantní účinek na expozici inotersenu. Konečné hodnocení bylo v některých případech omezeno, protože kovariáty byly omezeny celkově nízkým počtem.

Starší pacienti

Nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly ve farmakokinetice mezi dospělými a staršími pacienty.

Porucha funkce ledvin

Populační farmakokinetická analýza naznačuje, že lehká a středně těžká porucha funkce ledvin nemá klinicky relevantní vliv na systémovou expozici inotersenu. Nejsou k dispozici žádné údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika inotersenu u pacientů s poruchou funkce jater nebyla hodnocena. Inotersen není primárně metabolizován v játrech, není substrátem pro oxidaci CYP450 a je rozsáhle metabolizován nukleázami ve všech tkáních, kde je distribuován. Proto by se farmakokinetika neměla měnit u lehké až středně těžké poruchy funkce jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologie

Snížený počet trombocytů byl pozorován ve studiích chronické toxicity u myši, potkanů a opic při 1,4 až 2násobku AUC u člověka při doporučené terapeutické dávce inotersenu. V jednotlivých případech u opic byly pozorovány výrazné poklesy trombocytů ve spojení se zvýšeným krvácením nebo vznikem modřin. Počet trombocytů se vrátil k normě po ukončení léčby, ale poklesl na dokonce i nižší hodnoty, pokud bylo podávání inotersenu obnoveno. To naznačuje imunologicky související mechanismus.

Rozsáhlé a persistentní vychytávání inotersenu bylo pozorováno u různých typů buněk ve více orgánech všech testovaných zvířecích druhů včetně monocytů/makrofágů, epitelii proximálního tubulu ledvin, Kupfferových buňkách v játrech a v histiocytárních buněčných infiltrátech v lymfatických uzlinách a místech aplikace injekce. Akumulace inotersenu v ledvinách byla spojena s proteinurií u potkanů při 13,4násobku AUC pro člověka při doporučené terapeutické dávce inotersenu. U myši a potkanů byla dále snížena hmotnost thymu v důsledku nedostatku lymfocytů. U opic byla ve více orgánech zaznamenána perivaskulární buněčná infiltrace lymfohistocytárními buňkami. Tyto prozánětlivé orgánové změny byly pozorovány při 1,4 až 6,6násobku AUC pro člověka při doporučené terapeutické dávce u všech zvířecích druhů, které byly testovány a byly doprovázeny zvýšením různých plazmatických cytokinů/chemokinů.

Genotoxicita/karcinogenita

Inotersen nevykazoval genotoxický potenciál v *in vitro* a *in vivo* studiích a nebyl u transgenních myši rasH2 karcinogenní.

Subkutánní podání inotersenu Sprague-Dawley potkanům po dobu až 94 týdnů v dávkách 0,5, 2 a 6 mg/kg/týden vedlo k dávkově závislé incidenci subkutánního pleomorfního fibrosarkomu a subkutánního fibrosarkomu (monomorfního typu) při dávkách 2 a 6 mg/kg/týden v místě vpichu nebo v oblastech místa vpichu. Lidská relevance těchto nálezů je považována za nízkou.

Reprodukční toxikologie

Inotersen nevykazoval žádný vliv na fertilitu, embryofetální nebo postnatální vývoj u myši a králíků při asi 3násobku maximální doporučené ekvivalentní dávky pro člověka. Přenos inotersenu do mléka byl u myši nízký. Inotersen není u myši a králíků farmakologicky aktivní. V důsledku toho bylo u těchto vyšetření možné zachytit pouze účinky související s chemickou strukturou inotersenu. Dosud nebyl u myši u analogu inotersenu specifického pro myši zaznamenán žádný účinek na embryofetální vývoj, což bylo spojeno s asi 60% inhibicí exprese mRNA TTR (individuální rozsah až do 90 % poklesu).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Voda pro injekci
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

Přípravek Tegsedi může být uchováván mimo chladničku až po dobu 6 týdnů při teplotě do 30 °C. Pokud se přípravek nepoužije během 6 týdnů, má se zlikvidovat.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1,5 ml roztoku v čiré skleněné předplněné injekční stříkačce ze skla třídy 1.

Přířez s odtrhovacím víčkem.

Velikost balení 1 nebo 4 předplněné injekční stříkačky. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Tegsedi je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat. Roztok má být čirý a bezbarvý až světle žlutý. Pokud je roztok zakalený nebo obsahuje viditelné částice, nesmí se obsah injikovat.

Předplněná injekční stříkačka se má použít jednou a pak se má odložit do nádoby na ostré předměty k likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. července 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 24 března 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Brunnerstraße 63/18-19
1230 Vídeň
RAKOUSKO

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelné aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením přípravku Tegsedi na trh se držitel rozhodnutí o registraci musí dohodnout v každém členském státě s příslušnými národními úřady na obsahu a formě edukačního programu včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a všech dalších aspektů programu.

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, že v každém členském státě, kde bude přípravek Tegsedi uvedený na trh, obdrží všichni pacienti, u nichž se očekává, že přípravek budou používat, kartu pacienta s upozorněním (velikosti kreditní karty), která je určena k prevenci a/nebo minimalizaci důležitých identifikovaných rizik trombocytopenie, glomerulonefritidy, hepatotoxicity, důležitých potenciálních rizik toxicity pro oči v důsledku nedostatku vitamínu A, rejekce transplantovaných jater, a která slouží k upozornění pro pacienty:

- Pacient s sebou má vždy nosit kartu pacienta během léčby a až 8 týdnů po ukončení léčby.
- Seznam příznaků trombocytopenie, glomerulonefritidy, hepatotoxicity, oční toxicity v důsledku deficitu vitamínu A a rejekce transplantovaných jater se zdůrazněním, že by mohly

být závažné nebo život ohrožující s doporučením, aby pacienti okamžitě vyhledali svého lékaře nebo navštívili pohotovost, pokud se takové příznaky objeví.

- Pacienti mají podstoupit všechny krevní testy a vyšetření moči, jak naplánoval jejich lékař.
- Pacienti mají mít u sebe seznam všech dalších léčivých přípravků, které používají, při jakékoliv návštěvě zdravotnického pracovníka.

Kromě výzvy na poskytnutí kontaktních informací na lékaře pacienta a upozornění na hlášení karta pacienta má:

- Upozornit zdravotnického pracovníka, že pacient používá přípravek Tegsedi, na indikace přípravku a vybraná významná bezpečnostní rizika tohoto přípravku.
- Upozornit zdravotnického pracovníka, že v důsledku rizik trombocytopenie a glomerulonefritidy je třeba minimálně každé 2 týdny během celého průběhu léčby inotersenem kontrolovat počet trombocytů a moč na poměr protein/kreatinin a odhadovanou glomerulární filtraci minimálně každé 3 měsíce nebo častěji podle klinické indikace, a to na základě anamnézy chronického onemocnění ledvin a/nebo renální amyloidózy.
- Upozornit zdravotnického pracovníka, že pokud počet trombocytů klesne pod $25 \times 10^9 /l$, má se léčba přípravkem Tegsedi trvale ukončit a doporučuje se léčba kortikosteroidy.
- Upozornit zdravotnického pracovníka, že počet trombocytů, UPCr a eGFR je třeba monitorovat po dobu 8 týdnů po ukončení léčby.
- Upozornit zdravotnického pracovníka, že pokud se potvrdí glomerulonefritida, má se léčba přípravkem Tegsedi trvale ukončit a má se zvážet včasné zahájení imunosupresivní terapie.
- Upozornit zdravotnického pracovníka, že přípravek Tegsedi je kontraindikovaný u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Před zahájením léčby přípravkem Tegsedi se mají vyšetřit jaterní funkce. Pacienti, kteří hlásí příznaky, které mohou indikovat poškození jater, je nutné okamžitě, pokud možno do 72 hodin, klinicky vyšetřit a provést u nich testy funkce jater. Je třeba zvážet přerušení léčby, dokud nebude provedeno klinické vyšetření a vyhodnocení funkce jater.
- Upozornit zdravotnického pracovníka, že v případě polékového poškození jater je třeba podávání přípravku Tegsedi trvale ukončit.
- Upozornit zdravotnického pracovníka, že jaterní enzymy je třeba měřit 4 měsíce po zahájení léčby přípravkem Tegsedi a pak každý rok nebo častěji podle klinické indikace, aby se odhalilo případné poškození jater. Pacienti s dřívější transplantací jater mají být během léčby přípravkem Tegsedi monitorováni s ohledem na známky a příznaky rejekce transplantátu. U těchto pacientů se mají testy jaterních funkcí provádět každý měsíc.
- Upozornit zdravotnického pracovníka, že pokud se u pacientů rozvinou oční příznaky odpovídající deficitu vitamínu A, doporučuje se odeslání k očnímu vyšetření.
- Upozornit zdravotnického pracovníka, že u pacientů, u nichž dojde během léčby k rejekci transplantovaných jater, je třeba zvážet přerušení léčby přípravkem Tegsedi.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tegsedi 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
inotersen

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje 189 mg inotersenu (ve formě sodné soli inotersenu).
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 284 mg inotersenu (ve formě sodné soli inotersenu) v 1,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: kyselinu chlorovodíkovou, hydroxid sodný, vodu pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 předplněná injekční stříkačka
4 předplněné injekční stříkačky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.
Pouze k jednorázovému použití.
Zde zvedněte a zatáhněte pro otevření.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Po vydání pacientovi je možné uchovávat přípravek 6 týdnů při teplotě do 30 °C. Pokud není přípravek použit, musí se zlikvidovat.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1296/001

EU/1/18/1296/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Tegsedi

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH
PŘÍŘEZ S ODRHOVACÍM VÍČKEM**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tegsedi 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
inotersen

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Akcea Therapeutics

3. POUŽITELNOST

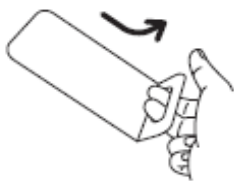
EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

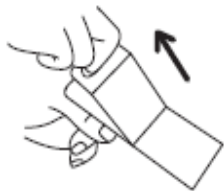
Lot

5. JINÉ

Subkutánní podání



1. Ohněte a odlomte



2. Zatažením otevřete

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Tegsedi 284 mg injekce
inotersen
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1,5 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Tegsedi 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce inotersen

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Tegsedi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tegsedi používat
3. Jak se přípravek Tegsedi používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tegsedi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Tegsedi a k čemu se používá

Přípravek Tegsedi obsahuje léčivou látku inotersen. Inotersen se používá k léčbě dospělých s dědičnou transthyretinovou amyloidózou. Dědičná transthyretinová amyloidóza je genetické onemocnění, které způsobuje hromadění malých vláken bílkoviny označovaných jako transthyretin v orgánech Vašeho těla a tím narušuje jeho správnou funkci. Přípravek Tegsedi se používá v případě, že onemocnění způsobuje příznaky polyneuropatie (poškození nervů).

Inotersen je lék označovaný jako antisense oligonukleotidový inhibitor. Působí tak, že snižuje produkci transthyretinu játry, a tak snižuje riziko ukládání vláken transthyretinu v tělesných orgánech a s tím spojených příznaků.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tegsedi používat

Nepoužívejte přípravek Tegsedi:

- Jestliže jste alergický(á) na léčivou látku nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže testy ukazují, že máte příliš nízký počet krevních destiček, což jsou buňky v krvi, které se shlukují dohromady a pomáhají srážení krve.
- Jestliže testy funkce ledvin nebo přítomnost bílkoviny v moči ukazují známky závažných problémů s ledvinami.
- Jestliže máte závažné poškození jater (poruchu funkce jater).

Upozornění a opatření

Předtím, než zahájíte léčbu přípravkem Tegsedi, lékař provede vyšetření krve, jater, ledvin, hladin vitamínu A a bílkoviny v moči. Mohou Vám být také provedeny testy, které potvrdí, že nejste těhotná. Pokud to výslovně nedoporučí lékař, léčba přípravkem Tegsedi bude zahájena pouze tehdy, pokud jsou všechna vyšetření v přijatelných hodnotách a máte negativní výsledek těhotenského testu. Lékař

bude tyto kontroly opakovat pravidelně v průběhu léčby. Je důležité, abyste podstupoval(a) tyto krevní testy a testy z moči pravidelně po celou dobu léčby přípravkem Tegsedi.

Trombocytopenie

Přípravek Tegsedi může snižovat počet buněk v krvi, které jsou odpovědné za srážení krve (krevní destičky), což může vést ke stavu nazývanému trombocytopenie kdykoli během léčby přípravkem Tegsedi (viz bod 4). Pokud nemáte dostatek destiček, jako při trombocytopenii, krev se nemusí srážet dostatečně rychle na to, aby se zastavilo krvácení. To může vést ke vzniku modřin a také k dalším závažnějším problémům, jako je nadměrné krvácení a krvácení do vnitřních orgánů. Lékař Vám zkontroluje krev s ohledem na počet destiček před léčbou a pravidelně během celého průběhu léčby přípravkem Tegsedi. Je důležité, abyste tyto pravidelné krevní testy podstupoval(a) po celou dobu, kdy používáte přípravek Tegsedi, kvůli riziku závažného krvácení způsobeného nízkým počtem krevních destiček. Pokud přestanete používat přípravek Tegsedi, pak je u Vás třeba zkontrolovat hodnoty v krvi 8 týdnů po ukončení léčby.

Okamžitě vyhledejte svého lékaře, pokud se u Vás objeví nevysvětlitelné modřiny nebo vyrážka se zarudlým tečkovitým krvácením do kůže (označovaným jako petechie), krvácení z řezných ran na kůži, které nepřestává nebo krev pomalu vytéká z rány, krvácení z dásní nebo nosu, krev v moči nebo stolici nebo krvácení do očního bělma. Vyhledejte okamžitou pomoc, pokud máte ztuhlost krku nebo neobvyklé a těžké bolesti hlavy, protože tyto příznaky mohou být způsobeny krvácením do mozku.

Glomerulonefritida/problémy s ledvinami

Glomerulonefritida je onemocnění ledvin, které nefungují správně v důsledku zánětu a poškození ledvin. U některých pacientů léčených inotersenem se tento stav vyvinul. Příznaky glomerulonefritidy zahrnují zpěněnou moč, růžově nebo hnědě zbarvenou moč, krev v moči a odchod menšího množství moči, než je obvyklé.

U některých pacientů léčených inotersenem došlo k poklesu funkce ledvin bez proběhlé glomerulonefritidy.

Lékař Vám vyšetří funkce ledvin před léčbou a pravidelně je bude kontrolovat během léčby přípravkem Tegsedi. Je důležité, abyste pravidelné krevní testy podstupoval(a) po celou dobu, kdy používáte přípravek Tegsedi, kvůli riziku problémů s ledvinami. Pokud přestanete používat přípravek Tegsedi, pak je třeba zkontrolovat funkci ledvin 8 týdnů po ukončení léčby. Pokud u Vás dojde k rozvoji glomerulonefritidy, lékař bude tento stav léčit.

Nedostatek vitamínu A

Přípravek Tegsedi může snižovat hladiny vitamínu A (označovaného jako retinol) ve Vašem těle. Lékař vyšetří hladiny vitamínu A a pokud budou hladiny vitamínu A již nízké, je třeba je upravit a dále je třeba, abyste před zahájením léčby přípravkem Tegsedi neměl(a) žádné příznaky. Příznaky nízké hladiny vitamínu A zahrnují:

- Suché oči, zhoršené vidění, zhoršení nočního vidění, rozmazané vidění

Pokud máte problémy se zrakem nebo jakékoliv jiné oční problémy při používání přípravku Tegsedi, promluvte si o tom se svým lékařem. Lékař Vás může odeslat k očnímu specialistovi, který v případě potřeby provede kontrolu.

Lékař Vás požádá, abyste během léčby přípravkem Tegsedi užíval(a) denně doplněk vitamínu A.

Zvýšené i snížené hladiny vitamínu A mohou poškodit vývoj nenarozeného dítěte. Proto mají ženy v plodném věku vyloučit těhotenství před zahájením léčby přípravkem Tegsedi a musí používat účinnou antikoncepci (viz bod „*Těhotenství a kojení*“ níže).

Pokud plánujete otěhotnět, musíte přestat používat inotersen a doplněk vitamínu A a zajistit, aby se hladiny vitamínu A vrátily k normálním hodnotám před tím, než se budete pokoušet o otěhotnění.

Pokud jste otěhotněla neplánovaně, musíte přestat používat inotersen. Z důvodu prodlouženého působení přípravku Tegsedi však mohou snížené hladiny vitamínu A přetrvávat. Není známo, zda

pokračování v podávání doplňku vitamínu A v dávce 3 000 IU denně bude škodlivé pro Vaše nenarozené dítě v prvních třech měsících těhotenství, ale tato dávka se nemá překračovat. Doplnění vitamínu A byste měla obnovit během posledních šesti měsíců těhotenství, pokud se hladiny vitamínu A dosud nevrátily k normě, kvůli zvýšenému riziku nedostatku vitamínu A v posledních třech měsících těhotenství.

Poškození jater a sledování

Přípravek Tegsedi může způsobit závažné problémy s játry. Před zahájením léčby inotersenem budete muset podstoupit krevní test, aby se zjistilo, zda Vaše játra pracují správně. Tyto krevní testy budou nutné také pravidelně během léčby tímto přípravkem. Je důležité, abyste tyto pravidelné krevní testy podstupoval(a) po celou dobu léčby přípravkem Tegsedi.

Rejekce (odmítnutí) transplantovaných jater

Promluvte si se svým lékařem před použitím přípravku Tegsedi, pokud jste v minulosti podstoupil(a) transplantaci jater. Případy rejekce transplantovaných jater byly hlášeny u pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Tegsedi. Lékař Vás bude pravidelně během léčby přípravkem Tegsedi sledovat.

Děti a dospívající

Přípravek Tegsedi se nemá používat u dětí nebo dospívajících ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Tegsedi

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat. Je důležité, abyste informovali svého lékaře, zda již podstupujete léčbu jakýmkoliv lékem z následujících:

- Léky k prevenci krevního srážení nebo léky, které snižují počet krevních destiček v krvi, například kyselina acetylsalicylová, heparin, warfarin, klopido-rel, rivoraxaban a dabigatran.
- Jakékoliv léky, které mohou mít vliv na funkci ledvin nebo mohou poškozovat ledviny, například sulfonamidy (používané jako antibakteriální léky), anilidy (používané k léčbě horečky, bolesti), antagonisté aldosteronu (používané jako diuretika) a přirozené opiové alkaloidy nebo jiné opioidy (používané k léčbě bolesti).

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Ženy v plodném věku

Přípravek Tegsedi snižuje hladinu vitamínu A ve Vašem těle, který je důležitý pro normální vývoj plodu během těhotenství. Není známo, zda doplněk vitamínu A může kompenzovat riziko nedostatku vitamínu A, který by mohl ovlivnit Vaše nenarozené dítě (viz „Upozornění a opatření“ výše). Pokud jste žena v plodném věku, musíte používat účinnou antikoncepci a před zahájením léčby přípravkem Tegsedi je třeba těhotenství vyloučit.

Těhotenství

Přípravek Tegsedi nemáte používat, jste-li těhotná, pokud Vám to výslovně nedoporučil lékař.

Kojení

Inotersen může přecházet do mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Poradte se se svým lékařem, zda přerušit kojení nebo ukončit léčbu přípravkem Tegsedi.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nebylo prokázáno, že by přípravek Tegsedi ovlivňoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Tegsedi obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1,5 ml roztoku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Tegsedi používá

Vždy používejte přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku Tegsedi je jedna dávka 284 mg inotersenu.

Dávky se mají podávat jednou týdně. Všechny následující dávky se mají podávat jednou týdně, každý týden ve stejný den.

Způsob a cesta podání

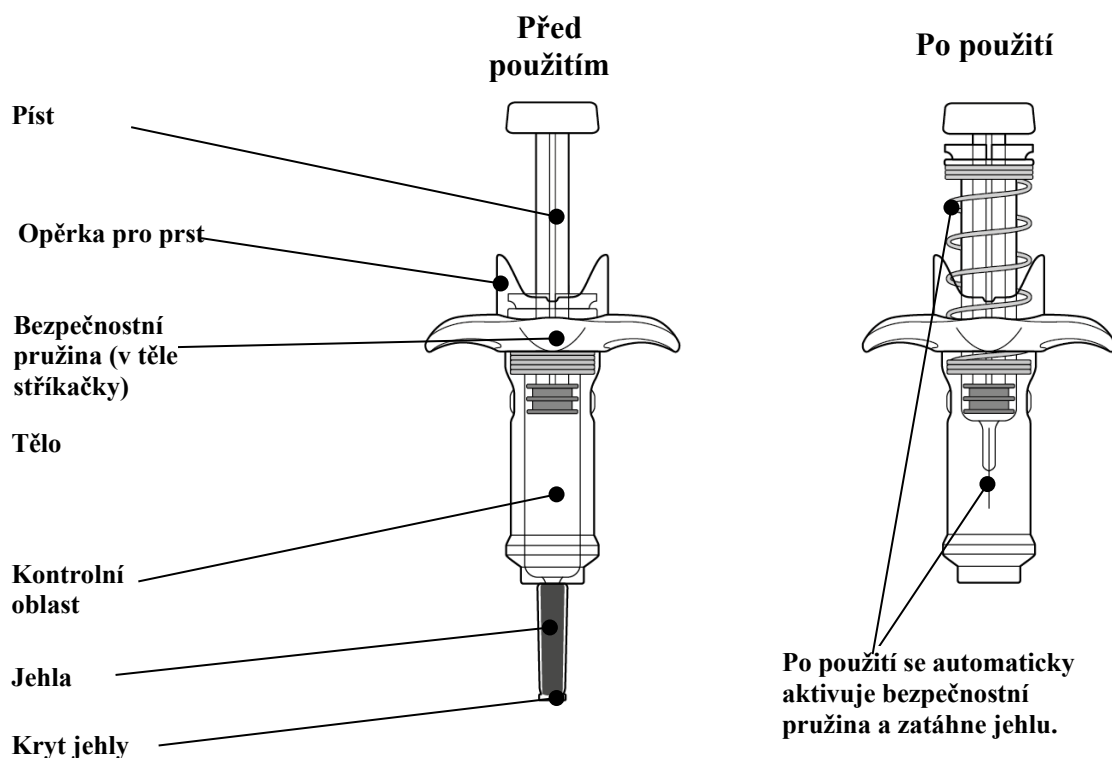
Přípravek Tegsedi je určen pouze k podání subkutánní injekcí (podkožní podání).

Návod k použití

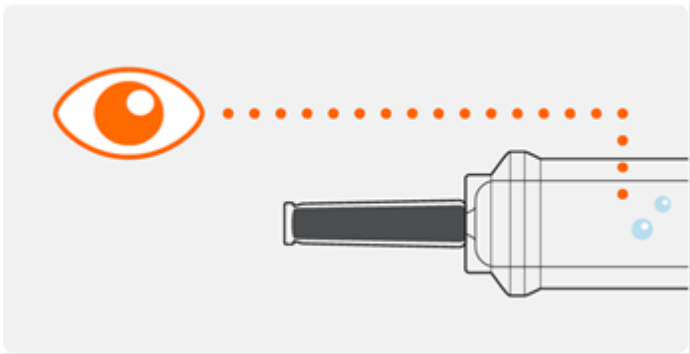
Před použitím předplněné injekční stříkačky Vám nebo Vašemu pečovateli lékař předvede, jak si přípravek správně aplikovat (podat). Máte-li Vy nebo Váš pečovatel jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.

Přečtěte si návod k použití před zahájením používání předplněné injekční stříkačky a pokaždé, když dostanete opakovaný předpis. Mohou se vyskytnout nové informace.

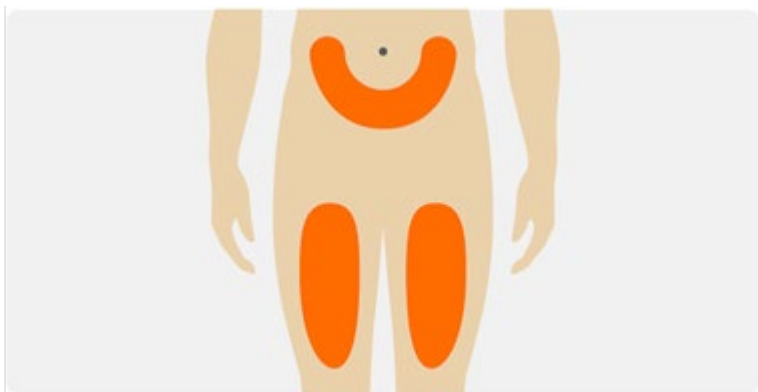
Popis jednotlivých částí stříkačky



Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje jednu dávku a je určena pouze pro jedno použití.

VAROVÁNÍ	
Neodstraňujte kryt jehly, dokud se nedostanete ke kroku 6 těchto pokynů a nejste připraven(a) si podat přípravek Tegsedi. Nesdílejte svou injekční stříkačku s jinou osobou ani svou injekční stříkačku nepoužívejte opakovaně. Nepoužívejte, pokud předplněná injekční stříkačka spadla na tvrdý povrch nebo je poškozená. Předplněnou injekční stříkačku chraňte před mrazem. Pokud se cokoliv z výše uvedeného stane, vyhod'te předplněnou injekční stříkačku do nádoby na ostré předměty a použijte novou předplněnou injekční stříkačku.	
PŘÍPRAVA	
1. Příprava pomůcek	
- 1 předplněná injekční stříkačka z chladničky - 1 čtverec namočený v alkoholu (není součástí balení) - 1 gázový čtverec nebo tampon (není součástí balení) - 1 nádoba na ostré předměty (není součástí balení) Nepodávejte lék, dokud si nepřipravíte všechny pomůcky uvedené výše.	
2. Připravte předplněnou injekční stříkačku pro použití	
• Vyjměte plastový přířez z krabičky a zkontrolujte datum použitelnosti. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti. • Před podáním injekce nechte po dobu 30 minut předplněnou injekční stříkačku při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C). Nezahřívajte předplněnou injekční stříkačku žádným způsobem. Například nezahřívajte v mikrovlnné troubě nebo horké vodě nebo poblíž zdrojů tepla. • Vyjměte předplněnou injekční stříkačku z přířezu tak, že budete držet injekční stříkačku za její tělo. Neposouvejte píst.	
3. Zkontrolujte si lék v předplněné injekční stříkačce	
	Zkontrolujte kontrolní oblast, abyste se ujistil(a), že je roztok čirý a bezbarvý nebo světle žlutý. Je normální, když v roztoku uvidíte vzduchové bubliny. S tím nemusíte nic dělat. Nepoužívejte, pokud roztok vypadá zakaleně, má změněnou barvu nebo jsou v něm částice. Pokud roztok vypadá zakaleně, má změněnou barvu nebo jsou v něm částice, vyhod'te předplněnou injekční stříkačku do nádoby na ostré předměty a použijte novou předplněnou injekční stříkačku.

4. Vyberte si místo pro podání injekce



Zvolte si místo pro podání injekce na břicho nebo na přední straně stehna.

Injekce se může také podat do zevní části paže, pokud přípravek Tegsedi podává pečovatel.

Nepodávejte injekci do oblasti 3 cm kolem pupku.

Nepodávejte injekci pokaždé do stejného místa.

Nepodávejte injekci do míst, kde jsou modřiny, nebo do oblastí s jemnou, zarudlou nebo zatvrdlou kůží.

Nepodávejte injekci do tetování, jizev nebo porušené kůže.

Nepodávejte injekci přes oblečení.

5. Očistěte místo podání injekce



Umyjte si ruce mýdlem a vodou.

Očistěte místo podání injekce čtvercem namočeným v alkoholu krouživým pohybem. Kůži nechte oschnout.

Před podáním injekce se místa vpichu znovu nedotýkejte.

PODÁNÍ INJEKCE

6. Sejměte kryt jehly.



Uchopte předplněnou injekční stříkačku za tělo stříkačky tak, aby jehla směřovala vzhůru.

Sejměte kryt jehly zatažením.

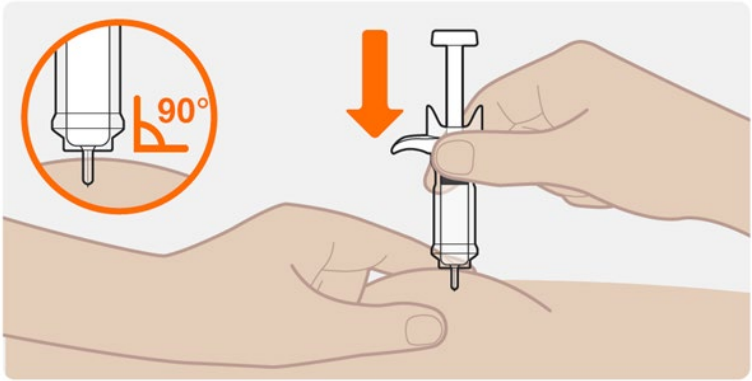
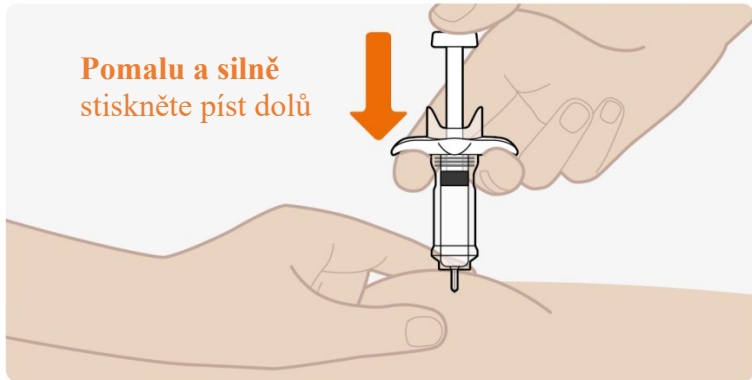
Neodstraňujte jej kroucením.

Na konci jehly se může objevit kapka tekutiny. To je normální.

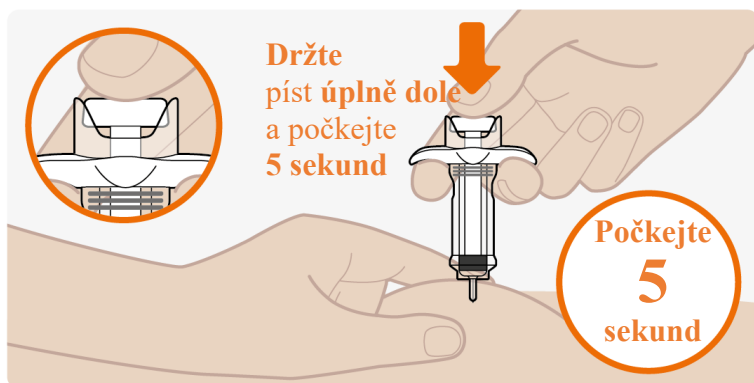
Nedotýkejte se pístu, abyste píst nezatlačil(a) předtím, než budete připraven(a) k podání injekce.

Neodstraňujte kryt jehly, kryt jehly odstraňte až těsně před podáním injekce.

Nedotýkejte se krytu jehly, když držíte předplněnou injekční stříkačku za píst.

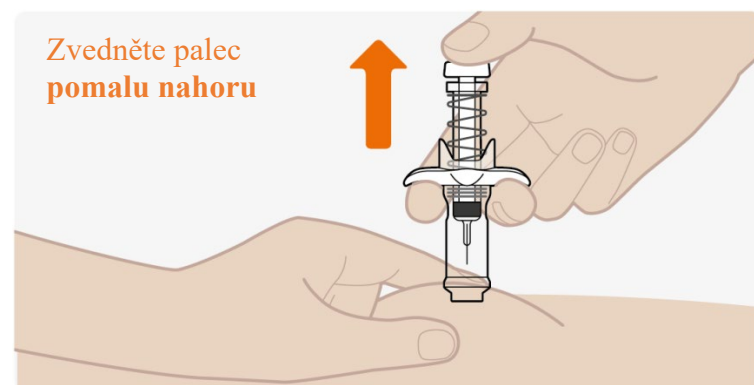
	Vždy držte injekční stříkačku za tělo stříkačky. Zabraňte dotyku jehly s jakýmkoliv povrchem. Neodstraňujte žádné vzduchové bubliny z předplněné injekční stříkačky. Nenasazujte kryt jehly zpět na předplněnou injekční stříkačku.
7. Zaved'te jehlu	
	Držte předplněnou injekční stříkačku jednou rukou. Vytvořte záhyb kůže v místě podání injekce tak, jak Vám ukázal zdravotník. Kůži v místě podání injekce jemně stiskněte nebo injekci podejte bez stisknutí kůže. Pomalů zaved'te jehlu do zvoleného místa podání injekce pod úhlem 90°, dokud nebude jehla úplně zavedena. Nedržte při zavádění jehly předplněnou injekční stříkačku za píst ani netlačte proti pístu.
8. Začnete podávat injekci	
	Pomalů a silně stiskněte píst dolů, dokud nebude lék podán. Ujistěte se, že je jehla během podání injekce zcela zavedená v místě podání injekce. Je důležité, abyste zatlačil(a) píst úplně dolů. Předplněná injekční stříkačka může při zatlačování pístu cvaknout. To je normální. To neznamená, že je podání injekce dokončeno. Píst může jít na konci podání injekce ztuha. Možná budete muset zatlačit na píst trochu silněji, abyste se ujistil(a), že je píst zatlačený, co nejdále je to možné. Nenechejte píst uvolnit.

9. Zatlačte píst dolů



Silně zatlačte na píst na konci podání injekce. Držte píst úplně dole a počkejte **5 sekund**. Pokud necháte píst uvolnit příliš rychle, může dojít ke ztrátě určitého množství přípravku. Píst se začne zvedat automaticky, což znamená, že byl píst úplně zatlačený. Stiskněte znovu, pokud se píst nezačne automaticky zvedat.

10. Dokončete podání injekce



Pomalů zvedněte píst a nechte bezpečnostní pružinu, aby píst automaticky vytlačila nahoru. Jehla by se nyní měla bezpečně zatáhnout dovnitř předplněné injekční stříkačky a bezpečnostní mechanismus pružiny má být viditelný na zevní straně pístu. Jakmile se píst zastaví, podání injekce je dokončeno. Pokud se píst automaticky nezvedá, jakmile uvolníte tlak, znamená to, že se bezpečnostní pružina neaktivovala a je třeba píst zmáčknout znovu a silněji. **Netahejte** za píst rukou. Zvedněte celou předplněnou injekční stříkačku rovně nahoru. **Nepokoušejte** se znovu nasadit kryt na zataženou jehlu. Místo vpichu **nemasírujte**.

OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI

Zlikvidujte použitou předplněnou injekční stříkačku



Vložte použitou předplněnou injekční stříkačku do nádoby na ostré předměty hned po použití. Nevyhazujte předplněnou injekční stříkačku do domácího odpadu.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Tegsedi, než jste měl(a)

Kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka, nebo běžte okamžitě na pohotovost do nemocnice, i když nemáte žádné příznaky.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Tegsedi

Pokud dojde k vynechání dávky přípravku Tegsedi, pak se má další dávka podat co nejdříve je to možné. Pokud je další plánovaná dávka během následujících dvou dnů, v takovém případě se má vynechaná dávka přeskočit a další dávka se má podat dle plánu.

Nezdvojnásobujte dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Tegsedi

Nepřestávejte používat přípravek Tegsedi, dokud Vám to neřekne lékař.

Máte-li jakékoliv další otázky, týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, přestaňte používat přípravek Tegsedi a kontaktujte okamžitě svého lékaře:

- Příznaky, které by mohly znamenat glomerulonefritidu (kdy ledviny nefungují správně), jako je ztěžklá moč, růžově nebo hnědě zbarvená moč, krev v moči nebo odchod menšího množství moči, než je obvyklé. Glomerulonefritida je častým nežádoucím účinkem inotersenu (může postihovat až 1 z 10 osob).
- Příznaky, které by mohly znamenat trombocytopenii (kdy nedochází ke srážení krve kvůli nízkým hladinám krevních destiček), jako je nevysvětlitelný vznik modřin nebo vyrážka se zarudlým tečkovitým krvácením na kůži (označovaným jako petechie), krvácení z kožních ran, které nepřestává, nebo krev pomalu vytéká z rány, krvácení z dásní nebo nosu, krev v moči nebo stolici nebo krvácení do očního bělma. Nízká hladina krevních destiček je velmi častým nežádoucím účinkem inotersenu (může postihovat více než 1 z 10 osob).

- Příznaky, které mohou naznačovat poškození jater, jako je zežloutnutí očí nebo kůže nebo tmavá moč, případně doprovázené svěděním kůže, bolestí v pravé horní části břicha, ztrátou chuti k jídlu, krvácením nebo tvorbou modřin snadněji než obvykle nebo pocitem únavy. Vyhledejte okamžitou pomoc, pokud pociťujete ztuhlost krku nebo neobvyklé a těžké bolesti hlavy, protože tyto příznaky mohou být způsobeny krvácením do mozku.

Jiné nežádoucí účinky

Velmi časté (postihují více než 1 z 10 osob)

- snížení počtu červených krvinek, což může vést k blednutí kůže a způsobit slabost nebo dušnost (anemie),
- bolest hlavy,
- zvracení nebo pocit na zvracení (nauzea),
- zvýšení tělesné teploty,
- pocit chladu (zimnice) nebo třesavka,
- bolest v místě podání injekce, zarudnutí, svědění nebo vznik modřin,
- otok kotníků, nohou nebo prstů (periferní otok).

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 osob)

- zvýšení počtu bílých krvinek označovaných jako eosinofily ve Vaší krvi (eosinofilie),
- pokles chuti k jídlu,
- pocit na omdlení nebo závratě, zejména při změně polohy při postavení (nízký krevní tlak, hypotenze),
- modřiny,
- nahromadění krve v tkáních, které mohou vypadat podobně jako závažné modřiny (hematom),
- svědění,
- kožní vyrážka,
- poškození ledvin vedoucí k poruše funkce ledvin nebo selhání ledvin,
- změny výsledků testů Vaší krve a moči (ty mohou ukazovat poškození jater nebo ledvin),
- příznaky podobné chřipce, jako je vysoká teplota, bolest a zimnice (příznaky podobné chřipce),
- otok místa podání injekce nebo změna barvy kůže.

Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 osob)

- alergická reakce.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Tegsedi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, přirezu a na předplněné injekční stříkačce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Přípravek Tegsedi může být uchováván mimo chladničku po dobu 6 týdnů při teplotě do 30 °C. Pokud není uchováván v chladničce a nepoužije se během 6 týdnů, pak se má lék zlikvidovat.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že obsah je zakalený nebo obsahuje částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Tegsedi obsahuje

- Léčivá látka je inotersen.
- Jeden ml roztoku obsahuje 189 mg inotersenu (ve formě sodné soli inotersenu). Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 284 mg inotersenu (ve formě sodné soli inotersenu) v 1,5 ml roztoku.
- Dalšími složkami jsou voda pro injekci, hydroxid sodný a kyselina chlorovodíková (viz bod 2 „Přípravek Tegsedi obsahuje sodík“).

Jak přípravek Tegsedi vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Tegsedi je čirý, bezbarvý až světle žlutý injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (injekce).

Přípravek Tegsedi je k dispozici v balení s 1 nebo 4 předplněnými injekčními stříkačkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Brunnerstraße 63/18-19
1230 Vídeň
Rakousko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>