

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tegsedi 284 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 189 mg inotersena (u obliku inotersennatrija).

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 284 mg inotersena (u obliku inotersennatrija) u 1,5 ml otopine.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Bistra, bezbojna do blijedožuta otopina (pH 7,5 – 8,8)

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tegsedi je indiciran u liječenju 1. stadija ili 2. stadija polineuropatije u odraslih bolesnika s nasljednom transtiretinskom amiloidozom (engl. *hereditary transthyretin amyloidosis*, hATTR).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nastaviti nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s nasljednom transtiretinskom amiloidozom.

Doziranje

Preporučena doza je 284 mg inotersena primijenjeno supkutanom injekcijom. Doze je potrebno primijeniti jedanput tjedno. Radi konzistentnosti u doziranju, bolesnike treba upozoriti da trebaju primiti injekciju svaki tjedan na isti dan.

Prilagođavanje doze u slučaju smanjenja broja trombocita

Inotersen je povezan sa smanjenjem broja trombocita, što može rezultirati trombocitopenijom.

Doziranje treba prilagoditi prema laboratorijskim vrijednostima kako slijedi:

Tablica 1. Praćenje kod liječenja inotersenom i preporuke za doziranje u skladu s brojem trombocita

Broj trombocita ($\times 10^9/l$)	Učestalost praćenja	Doziranje
> 100	Svaka 2 tjedna	Treba nastaviti tjedno doziranje.
≥ 75 do < 100*	Svaki tjedan	Učestalost doziranja treba smanjiti na 284 mg svaka 2 tjedna.
< 75*	Dvaput tjedno do postizanja 3 puta zaredom vrijednosti iznad 75, zatim tjedno praćenje.	Doziranje treba pauzirati do postizanja 3 puta zaredom vrijednosti > 100. Kod ponovnog započinjanja liječenja učestalost doziranja

Broj trombocita ($\times 10^9/l$)	Učestalost praćenja	Doziranje
		treba smanjiti na 284 mg svaka 2 tjedna.
$< 50\ddagger\uparrow$	Dvaput tjedno do postizanja 3 puta zaredom vrijednosti iznad 75, zatim tjedno praćenje. Uzeti u obzir češće praćenje ako su prisutni dodatni rizični čimbenici za krvarenje.	Doziranje treba pauzirati do postizanja 3 puta zaredom vrijednosti > 100 . Kod ponovnog započinjanja liječenja učestalost doziranja treba smanjiti na 284 mg svaka 2 tjedna. Uzeti u obzir primjenu kortikosteroida ako su prisutni dodatni rizični čimbenici za krvarenje.
$< 25\uparrow$	Svakodnevno do postizanja 2 puta zaredom vrijednosti iznad 25. Zatim praćenje dvaput tjedno do postizanja 3 puta zaredom vrijednosti iznad 75. Zatim tjedno praćenje do postizanja stabilnosti.	Liječenje treba prekinuti. Preporučuju se kortikosteroidi.

*Ako sljedeće pretrage potvrđuju rezultate početnih pretraga, tada je potrebno prilagoditi učestalost praćenja i doziranja onako kako je preporučeno u tablici.

$\ddagger$ Dodatni rizični čimbenici za krvarenje uključuju dob > 60 godina, primanje antikoagulacijskih ili antitrombotičkih lijekova i/ili događaje velikog krvarenja u povijesti bolesti

$\uparrow$ Izričito se preporučuje da bolesnik prima terapiju glukokortikoidima, osim ako su kortikosteroidi kontraindicirani, radi reverzije smanjenja broja trombocita. Bolesnici koji prekinu liječenje inotersenom jer je broj trombocita ispod $25 \times 10^9/l$ ne smiju ponovno započeti liječenje.

Propuštene doze

U slučaju propuštanja doze inotersena, potrebno je primijeniti dozu što prije, osim ako je sljedeća planirana doza unutar dva dana. U tom slučaju propuštenu dozu treba preskočiti i primijeniti sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu doziranja.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od 65 i više godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2). Inotersen se ne smije primjenjivati u bolesnika s omjerom proteina i kreatinina u urinu (engl. *urine protein to creatinine ratio*, UPCR) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) ili procijenjenom brzinom glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) < 45 ml/min/1,73 m² (vidjeti dio 4.3).

Zbog rizika od glomerulonefritisa i mogućeg smanjenja funkcije bubrega, potrebno je tijekom liječenja inotersenom pratiti UPCR i eGFR (vidjeti dio 4.4). Ako je akutni glomerulonefritis potvrđen, potrebno je uzeti u obzir trajni prekid liječenja.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Inotersen se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici podvrgnuti transplantaciji jetre

Inotersen nije procenjivan u bolesnika koji se podvrgavaju transplantaciji jetre. Stoga se preporučuje prekid primjene inotersena u ispitanika koji se podvrgavaju transplantaciji jetre.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost inotersena u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Samo za supkutanu primjenu. Jedna napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Prvu injekciju koju primjenjuje bolesnik ili skrbnik treba obaviti pod vodstvom odgovarajuće kvalificiranog zdravstvenog radnika. Bolesnike i/ili skrbnike potrebno je educirati za supkutanu primjenu lijeka Tegsedi.

Mjesta za injekciju uključuju abdomen, prednji dio natkoljenice, ili vanjsko područje nadlaktice. Važno je kružno mijenjati mjesto injekcije. Ako se injekcija primjenjuje u nadlakticu, treba je primijeniti druga osoba. Treba izbjegavati primjenu injekcije u području struka i druga mjesta gdje može doći do pritiska ili trljanja rublja. Tegsedi se ne smije injektirati u područja oboljele ili oštećene kože. Potrebno je također izbjegavati tetovaže i ožiljke.

Napunjena štrcaljka treba dostići sobnu temperaturu prije injekcije. Potrebno ju je izvaditi iz hladnjaka najmanje 30 minuta prije primjene. Ne smiju se koristiti druge metode zagrijavanja.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Broj trombocita $< 100 \times 10^9/l$ prije liječenja.

Omjer proteina i kreatinina u urinu (UPCR) $\geq 113 \text{ mg/mmol}$ (1 g/g) prije liječenja.

Procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Teško oštećenje funkcije jetre.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Trombocitopenija

Inotersen je povezan sa smanjenim brojem trombocita, što može rezultirati trombocitopenijom bilo kada tijekom liječenja (vidjeti dio 4.8). Potrebno je pratiti broj trombocita svaka 2 tjedna tijekom cijelog trajanja liječenja inotersenom i tijekom 8 tjedana nakon prekida liječenja. Preporuke za prilagođavanje učestalosti praćenja i doziranja inotersena navedene su u tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Bolesnike treba upozoriti da odmah prijave liječniku ako primijete znakove neuobičajenog ili produženog krvarenja (npr. petehije, spontanu pojavu modrica, supkonjunktivalno krvarenje, krvarenje iz nosa, krvarenje desni, krv u urinu ili stolici, krvarenje iz bjeloočnica), ukočen vrat ili atipičnu jaku glavobolju jer je te simptome možda prouzročilo krvarenje u mozgu.

Potreban je poseban oprez u starijih bolesnika, u bolesnika koji uzimaju antitrombotske lijekove, antitrombocitne lijekove ili lijekove koji mogu smanjiti broj trombocita (vidjeti dio 4.5) te u bolesnika s događajima velikog krvarenja u povijesti bolesti.

Glomerulonefritis / smanjenje funkcije bubrega

U bolesnika liječenih inotersenom razvio se glomerulonefritis (vidjeti dio 4.8). Također je opaženo smanjenje funkcije bubrega u nekoliko ispitanika bez znakova glomerulonefritisa (vidjeti dio 4.8).

Potrebno je pratiti UPCR i eGFR svaka 3 mjeseca ili češće, kako je klinički indicirano, na temelju povijesti kronične bolesti bubrega i/ili bubrežne amiloidoze. Potrebno je pratiti UPCR i eGFR tijekom 8 tjedana nakon prekida liječenja. Potrebno je pratiti svaka 4 tjedna bolesnike sa UPCR-om većim ili jednakim dvostrukoj vrijednosti gornje granice normale, ili eGFR-om < 60 ml/min koji su potvrđeni ponovljenim testiranjem i ako ne postoji drukčije objašnjenje.

U slučaju smanjenja eGFR-a > 30 %, ako ne postoji drukčije objašnjenje, potrebno je uzeti u obzir stanku u doziranju inotersena dok se dodatno ne procijeni uzrok.

U slučaju da je $UPCR \geq 2$ g/g (226 mg/mmol), što je potvrđeno ponovljenim testiranjem, potrebno je pauzirati doziranje inotersena dok se ne obavi daljnja procjena radi utvrđivanja akutnog glomerulonefritisa. Ako je akutni glomerulonefritis potvrđen, potreban je trajni prekid inotersena. Ako je glomerulonefritis isključen, doziranje se može nastaviti ako je klinički indicirano, i to nakon poboljšanja funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3).

Potrebno je uzeti u obzir rani početak imunosupresijske terapije ako je potvrđena dijagnoza glomerulonefritisa.

Potreban je oprez s nefrotoksičnim lijekovima i drugim lijekovima koji mogu narušiti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.5).

Nedostatak vitamina A

Na temelju mehanizma djelovanja, očekuje se da će inotersen smanjiti količinu vitamina A (retinola) u plazmi ispod normalnih razina (vidjeti dio 5.1).

Potrebno je korigirati razine vitamina A (retinola) u plazmi koje su ispod donje granice normalnih vrijednosti, kao i okularne simptome ili znakove nedostatka vitamina A prije početka liječenja inotersenom.

Bolesnici koji dobivaju inotersen trebaju uzimati peroralno suplementaciju od približno 3000 IU vitamina A dnevno kako bi smanjili mogući rizik okularne toksičnosti zbog nedostatka vitamina A. Preporučuje se upućivanje oftalmologu ako bolesnici razviju okularne simptome koji odgovaraju nedostatku vitamina A, uključujući: smanjen noćni vid ili noćnu sljepoću, ustrajno suhe oči, upalu oka, upalu ili ulkus rožnice, zadebljanje rožnice, perforaciju rožnice.

Tijekom prvih 60 dana trudnoće previsoke ili preniske razine vitamina A mogu biti povezane s povećanim rizikom od malformacije ploda. Stoga je potrebno isključiti trudnoću prije početka liječenja, a žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju (vidjeti dio 4.6). Ako žena namjerava zatrudniti, potrebno je prekinuti primjenu inotersena i suplementacije vitaminom A, pratiti razine vitamina A u plazmi, te ih vratiti u normalu prije pokušaja začeća.

U slučaju neplanirane trudnoće, potrebno je prekinuti primjenu inotersena. Zbog dugog poluvijeka inotersena (vidjeti dio 5.2), do nedostatka vitamina A može doći i nakon prekida liječenja. Nije moguće dati preporuku o nastavku ili prekidu suplementacije vitaminom A tijekom prvog tromjesečja neplanirane trudnoće. Ako se nastavlja suplementacija vitaminom A, dnevna doza ne smije prekoračiti 3000 IU dnevno zbog nedostatka podataka u korist viših doza. Stoga je potrebno nastaviti suplementaciju vitaminom A od 3000 IU dnevno u drugom i trećem tromjesečju ako se razine retinola u plazmi još nisu vratile u normalu jer postoji povećan rizik od nedostatka vitamina A u trećem tromjesečju.

Nije poznato hoće li suplementacija vitaminom A u trudnoći biti dovoljna za sprječavanje nedostatka vitamina A ako trudna žena nastavlja primati inotersen. Međutim, nije vjerojatno da će povećanje suplementacije vitaminom A iznad 3000 IU dnevno tijekom trudnoće ispraviti razine retinola u plazmi zbog mehanizma djelovanja inotersena i može biti štetno za majku i plod.

Praćenje jetrene funkcije i oštećenje jetre uzrokovano lijekom

Povišene razine transaminaza česta su pojava u bolesnika liječenih inotersenom. Zabilježeni su i ozbiljni slučajevi oštećenja jetre uzrokovanog lijekom (engl. *drug induced liver injury*, DILI), uključujući slučajeve koji su nastali nakon dugo vremena (do 1 godine). Prije početka liječenja inotersenom potrebno je provjeriti funkciju jetre. Potrebno je mjeriti jetrene enzime 4 mjeseca nakon početka liječenja inotersenom i jedanput godišnje nakon toga, ili češće ako je klinički indicirano. U bolesnika u kojih se pojave simptomi koji mogu ukazivati na oštećenje jetre, uključujući umor, anoreksiju, nelagodu u gornjem desnom dijelu abdomena, tamnu boju urina ili žuticu, potrebno je brzo provesti kliničku procjenu i pretrage funkcije jetre, po mogućnosti u roku od 72 sata. Potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene lijeka sve dok se ne završi s kliničkom procjenom i procjenom funkcije jetre. Ako se sumnja da je u bolesnika došlo do oštećenja jetre zbog primjene inotersena, primjenu inotersena treba trajno prekinuti.

Inotersen se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Odbacivanje presatka jetre

U kliničkim se ispitivanjima inotersen nije procjenjivao u bolesnika kojima se presađivala jetra (dio 4.2). U bolesnika liječenih inotersenom prijavljeni su slučajevi odbacivanja presatka jetre. Bolesnike koji su prethodno podvrgnuti transplantaciji jetre treba nadzirati kako bi se uočili znakovi i simptomi odbacivanja presatka tijekom liječenja inotersenom. U tih je bolesnika potrebno provoditi testove funkcije jetre jednom mjesečno. Potrebno je razmotriti prekid liječenja inotersenom u bolesnika kod kojih se pojavi odbacivanje presatka jetre.

Mjere opreza prije početka primjene inotersena

Prije početka primjene lijeka Tegsedi potrebno je izmjeriti broj trombocita, procijenjenu brzinu glomerularne filtracije (eGFR), omjer proteina i kreatinina u urinu (UPCR), jetrene enzime, provesti test na trudnoću i odrediti razinu vitamina A.

U nekih bolesnika moguća su prolazna povećanja razine C-reaktivnog proteina (CRP) i trombocita nakon početka primjene inotersena. Ta reakcija obično prolazi spontano nakon nekoliko dana liječenja.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija na 1,5 ml, tj. sadrži zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potreban je oprez s antitrombotskim lijekovima, antitrombocitnim lijekovima te lijekovima koji mogu smanjiti broj trombocita, npr. acetilsalicilatna kiselina, klopogrel, varfarin, heparin, heparin male molekularne mase, inhibitori faktora Xa kao što su rivaroksaban i apiksaban te inhibitori trombina kao što je dabigatran (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Potreban je oprez kod istodobne primjene nefrotoksičnih lijekova i drugih lijekova koji mogu narušiti funkciju bubrega, kao što su sulfonamidi, antagonisti aldosterona, anilidi, prirodni alkaloidi opijuma i drugi opiodi (vidjeti dio 4.4). Nije provedena sustavna procjena istodobne primjene inotersena i potencijalno nefrotoksičnih lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Inotersen će smanjiti razine vitamina A u plazmi, koji je ključan za normalan razvoj ploda. Nije poznato hoće li suplementacija vitaminom A biti dovoljna za smanjenje rizika za plod (vidjeti dio 4.4). Zbog tih razloga potrebno je isključiti trudnoću prije početka liječenja inotersenom, a žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni inotersena u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Zbog mogućeg teratogenog rizika koji proizlazi iz neuravnoteženih razina vitamina A, inotersen se ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene zahtijeva liječenje inotersenom. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja inotersenom.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se inotersen/metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se metaboliti inotersena izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojeno novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Tegsedu uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učincima inotersena na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na utjecaj inotersena na mušku ili žensku plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tegsedu ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja inotersenom bili su događaji vezani uz reakcije na mjestu injekcije (50,9 %). Druge najčešće prijavljivane nuspojave s inotersenom bile su mučnina (31,3 %), glavobolja (23,2 %), pireksija (19,6 %), periferni edem (18,8 %), zimica (17,9 %), povraćanje (15,2 %), anemija (13,4 %), trombocitopenija (13,4 %) i smanjen broj trombocita (10,7 %).

Tablični prikaz nuspojava

Tablica 2 prikazuje nuspojave lijeka navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su razvrstane prema učestalosti, a prvo je navedena najčešća nuspojava. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave lijeka prikazane su u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Nadalje, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu temelji se na sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2. Popis nuspojava u kliničkim ispitivanjima i iz iskustva nakon stavljanja lijeka

u promet

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija anemija smanjen broj trombocita	eozinofilija		
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost	
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjen apetit		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja			
Krvožilni poremećaji		ortostatska hipotenzija hipotenzija hematom		
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje mučnina			
Poremećaji jetre i žuči		povišene transaminaze		oštećenje jetre uzrokovano lijekom
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		svrbež osip		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		glomerulonefritis proteinurija zatajivanje bubrega akutno zatajenje bubrega oštećenje funkcije bubrega		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrućica zimica reakcije na mjestu injiciranja periferni edem	bolest nalik gripi periferno oticanje promjena boje na mjestu injiciranja		
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije		kontuzija		

Opis odabranih nuspojava

Reakcije na mjestu injiciranja

Najčešće prijavljeni događaji uključivali su one vezane uz reakcije na mjestu injiciranja (bol na mjestu injiciranja, eritem, svrbež, oticanje, osip, otvrdnuće, masnice i krvarenje). Ti su događaji obično samoograničavajući ili se mogu kontrolirati simptomatskim liječenjem.

Trombocitopenija

Inotersen je povezan sa smanjenim brojem trombocita, što može rezultirati trombocitopenijom. U fazi 3 ispitivanja NEURO-TTR, smanjenja broja trombocita ispod normalne vrijednosti ($140 \times 10^9/l$) opažena su u 54 % bolesnika liječenih inotersenom i 13 % bolesnika na placebo; smanjenja ispod $100 \times 10^9/l$ opažena su u 23 % bolesnika liječenih inotersenom i 2 % bolesnika koji su primali placebo; potvrđeni broj trombocita od $< 75 \times 10^9/l$ opažen je u 10,7 % bolesnika liječenih inotersenom. U tri (3 %) bolesnika zabilježeni broj trombocita bio je $< 25 \times 10^9/l$; jedan od tih bolesnika imao je intrakranijalno krvarenje sa smrtnim ishodom. Bolesnike treba nadzirati kako bi se uočila trombocitopenija tijekom liječenja inotersenom (vidjeti dio 4.4).

Imunogenost

U pivotalnom ispitivanju faze 2/3, 30,4 % bolesnika liječenih inotersenom imali su pozitivne rezultate testova na protutijela na lijek nakon 15 mjeseci liječenja. Razvoj protutijela na lijek u slučaju inotersena bio je karakteriziran kasnom pojavom (medijan pojave > 200 dana) i niskim titrom (medijan najvišeg titra od 284 u pivotalnom ispitivanju). Nije opažen utjecaj na farmakokinetička svojstva (maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}), područje ispod krivulje (AUC) ili poluvijek) i djelotvornost inotersena u prisutnosti protutijela na lijek, ali bolesnici s protutijelima na lijek imali su više reakcija na mjestu injekcije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, potrebno je pružiti potpunu medicinsku skrb uključujući konzultacije sa zdravstvenim radnikom i pomno praćenje kliničkog stanja bolesnika.

Potrebno je redovito obavljati pretrage radi praćenja broja trombocita i funkcije bubrega.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi koji djeluju na živčani sustav, ATK oznaka: N07XX15

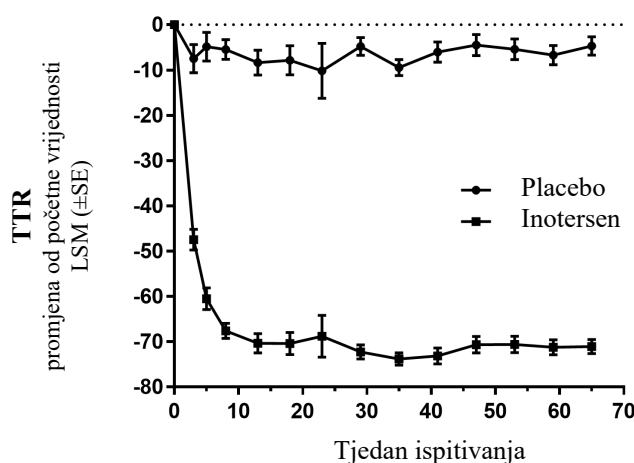
Mehanizam djelovanja

Inotersen je 2'-O-2-metoksietil (2'-MOE) fosforotioat antisens oligonukleotidni (ASO) inhibitor proizvodnje ljudskog transtiretina (TTR). Selektivno vezanje inotersena za TTR glasničku RNA (mRNA) izaziva razgradnju TTR mRNA mutiranog i divljeg (normalna) tipa. To sprječava sintezu TTR proteina u jetri, što rezultira značajnim smanjenjem u razinama mutiranog i divljeg tipa TTR proteina koji jetra izlučuje u krvotok.

TTR je proteinski nosač retinol-vezujućeg proteina 4 (RBP4) koji je glavni nosač vitamina A (retinol). Stoga se očekuje da će smanjenje TTR-a u plazmi rezultirati smanjenjem razina retinola u plazmi ispod donje granice normale.

Farmakodinamički učinci

U pivotalnom ispitivanju, randomiziranom ispitivanju faze 2/3, dvostruko slijepom, placebo kontroliranim, za procjenu djelotvornosti i sigurnosti inotersena, poznatog i kao ISIS 420915, u bolesnika s nasljednom amiloidnom polineuropatijom (ispitivanje NEURO-TTR), u skupini liječenoj inotersenom opaženo je znatno smanjenje u razinama TTR-a u cirkulaciji tijekom razdoblja liječenja od 15 mjeseci, sa srednjom vrijednosti postotka promjena u odnosu na početne vrijednosti TTR-a u serumu u rasponu od 68,41 % do 74,03 % (medijan raspona: 74,64 % do 78,98 %) od 13. tjedna do 65. tjedna (slika 1). U skupini placebo, srednja vrijednost koncentracije TTR-a u serumu smanjila se za 8,50 % u 3. tjednu i zatim je ostala prilično konstantna kroz cijelo razdoblje liječenja.



Transtiretin (TTR)

Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (engl. *Least Squares Mean*, LSM)

Standardna pogreška (SE)

Slika 1. Postotna promjena od početne vrijednosti TTR-a u serumu tijekom vremena

Klinička djelotvornost i sigurnost

Multicentrično, dvostruko slijepo i placebo kontrolirano ispitivanje NEURO-TTR uključivalo je 172 liječenih bolesnika s nasljednom transtiretinskom amiloidozom s polineuropatijom (hATTR-PN). Bolest hATTR-PN klasificirana je u 3 stadija kako slijedi: i) bolesnici u 1. stadiju ne zahtijevaju pomoć pri hoda, ii) bolesnici u 2. stadiju zahtijevaju pomoć pri hoda, a iii) bolesnici u 3. stadiju vezani su uz invalidsku stolicu. Ispitanici s 1. i 2. stadijem hATTR-PN i bodovima za neuropatsko oštećenje (engl. *Neuropathy Impairment Score*, NIS) ≥ 10 i ≤ 130 bili su uključeni u pivotalno ispitivanje NEURO-TTR. U ispitivanju se ocjenjivalo liječenje inotersenom u dozi od 284 mg primijenjenih u obliku jedne supkutane injekcije jedanput tjedno, tijekom 65 tjedana liječenja. Bolesnici su bili randomizirani 2:1 za primanje inotersena ili placebo. Primarne mjere ishoda bile su promjena od početne vrijednosti do 66. tjedna u kompozitnom rezultatu testova modificiranih bodova za neuropatsko oštećenje + 7 (engl. *Modified Neuropathy Impairment Score* + 7, mNIS+7) i ukupnom rezultatu Norfolk upitnika o kvaliteti života - dijabetička neuropatija (engl. *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy*, QoL-DN). Bolesnici su bili stratificirani prema stadiju bolesti (1. stadij naspram 2. stadija), mutaciji TTR-a (V30M naspram non-V30M) i prethodno liječenje tafamidom ili diflunizalom (da naspram ne). Početni demografski podaci i početna obilježja bolesti prikazani su u tablici 3.

Tablica 3. Početni demografski podaci

	Placebo (N = 60)	Inotersen (N = 112)
Dob (godine), srednja vrijednost (SD)	59,5 (14,05)	59,0 (12,53)
Dob 65 godina ili više, n (%)	26 (43,3)	48 (42,9)
Muškarac, n (%)	41 (68,3)	77 (68,8)
mNIS+7, srednja vrijednost (SD)	74,75 (39,003)	79,16 (36,958)
Norfolk QoL-DN, srednja vrijednost (SD)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Stadij bolesti, n (%)		
1. stadij	42 (70,0)	74 (66,1)
2. stadij	18 (30,0)	38 (33,9)
V30M TTR mutacija ¹ , n (%)		
Da	33 (55,0)	56 (50,0)
Ne	27 (45,0)	56 (50,0)
Prethodno liječenje tafamidisom ili difluzinalom ¹ , n (%)		
Da	36 (60,0)	63 (56,3)
Ne	24 (40,0)	49 (43,8)
hATTR-CM ² , n (%)	33 (55,0)	75 (66,4)
hATTR-PN trajanje bolesti ³ (mjeseci) srednja vrijednost (SD)	64,0 (52,34)	63,9 (53,16)
hATTR-CM trajanje bolesti ³ (mjeseci) srednja vrijednost (SD)	34,1 (29,33)	44,7 (58,00)

¹ Na temelju kliničke baze podataka

² Definirano kao svi bolesnici s dijagnozom nasljedne transtiretinske amiloidoze s kardiomiopatijom (hATTR-CM) pri ulasku u ispitivanje ili debljine stijenke lijeve klijetke > 1,3 cm na ultrazvuku srca bez poznate perzistirajuće hipertenzije u anamnezi

³ Trajanje od pojave simptoma do datuma informiranog pristanka
Modificirani bodovi za neuropatsko oštećenje (mNIS)
Kvaliteta života-dijabetička neuropatija (QoL-DN)
Nasljedna transtiretinska amiloidoza s polineuropatijom (hATTR-PN)
Standardno odstupanje (SD)

Promjene u odnosu na početne vrijednosti u objema primarnim mjerama ishoda (mNIS+7 i Norfolk QoL-DN) dokazale su statistički značajne koristi liječenja inotersenom u 66. tjednu (tablica 4). Rezultati svih višestrukih obilježja bolesti [TTR mutacija (V30M, non-V30M)], stadij bolesti (1. stadij, 2. stadij), prethodna liječenja tafamidisom ili diflunizalom (da, ne), prisutnost hATTR-CM (da, ne) u 66. tjednu pokazali su statistički značajne koristi u svim podskupinama na temelju kompozitnog rezultata prema mNIS+7 i sve osim jedne od ovih podskupina (CM-Echo Set; p = 0,067) na temelju ukupnog rezultata prema Norfolk QoL-DN (tablica 5). Nadalje, rezultati svih sastavnih dijelova mNIS+7 i domena kompozitnih rezultata Norfolk QoL-DN odgovarali su analizi primarnih mjera ishoda, pokazujući korist s obzirom na motornu, osjetilnu i autonomnu neuropatiju (slika 2).

Tablica 4. Analiza primarnih mjera ishoda, mNIS+7 i Norfolk QoL-DN

	mNIS+7		Norfolk-QoL-DN	
	Placebo (N = 60)	Inotersen (N = 112)	Placebo (N = 60)	Inotersen (N = 112)
Početna vrijednost n	60	112	59	111
Srednja vrijednost (SD)	74,75 (39,003)	79,165 (36,958)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Promjena u 66. tjednu n	60	112	59	111
LSM (SE)	25,43 (3,225)	10,54 (2,397)	12,94 (2,840)	4,38 (2,175)
95 % CI	19,11; 31,75	15,85; 15,24	7,38; 18,51	0,11; 8,64
Razlika u LSM (Tegsedil – Placebo)		-14,89		-8,56
95 % CI		-22,55; -7,22		-15,42; -1,71
p-vrijednost		< 0,001		0,015

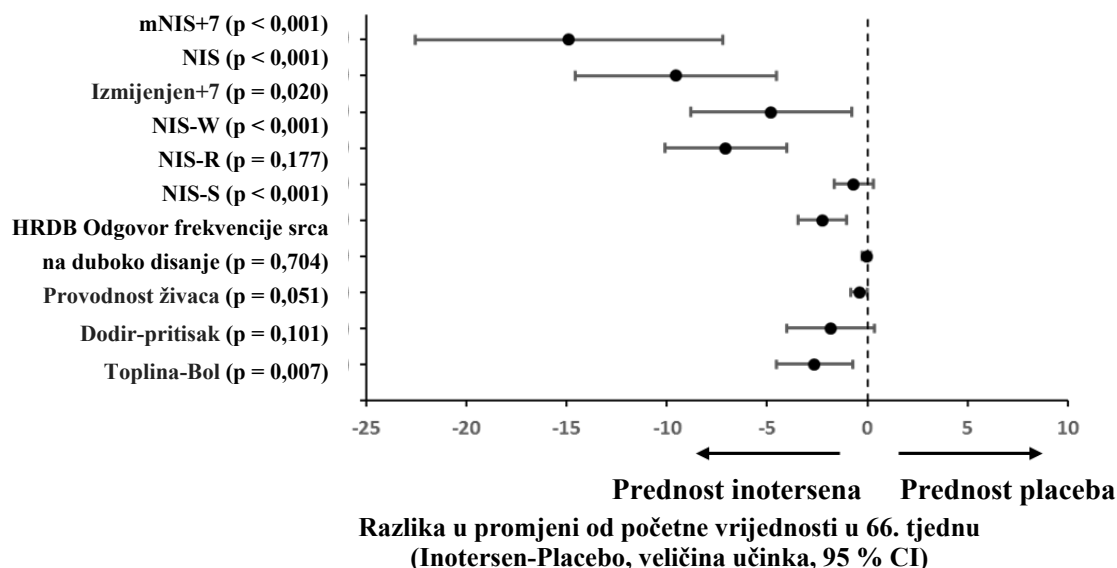
Kvaliteta života-dijabetička neuropatija (QoL-DN)

Standardno odstupanje (SD)

Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (LSM)

Tablica 5. Analiza mNIS+7 i Norfolk QoL-DN prema podskupinama

	mNIS+7			Norfolk QoL-DN		
		Promjena od početne vrijednosti inotersen – placebo			Promjena od početne vrijednosti inotersen – placebo	
Podskupina	n (placebo, inotersen)	LSM razlika (SE)	p-vrijednost	n (placebo, inotersen)	LSM razlika (SE)	p-vrijednost
66. tjedan						
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
1. stadij bolesti	39; 74	-12,13 (3,838)	p = 0,002	38; 73	-8,44 (3,706)	p = 0,023
2. stadij bolesti	21; 38	-24,79 (5,601)	p < 0,001	21; 38	-11,23 (5,271)	p = 0,033
Prethodna primjena stabilizatora	33; 61	-18,04 (4,591)	p < 0,001	32; 60	-9,26 (4,060)	p = 0,022
Nisu prethodno liječeni	27; 51	-14,87 (4,377)	p < 0,001	27; 51	-10,21 (4,659)	p = 0,028
CM-Echo Set	33; 75	-14,94 (4,083)	p < 0,001	33; 75	-7,47 (4,075)	p = 0,067
Non-CM- Echo Set	27; 37	-18,79 (5,197)	p < 0,001	26; 36	-11,67 (4,213)	p = 0,006



Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (LSM)

Kvaliteta života-dijabetička neuropatija (QoL-DN)

Modificirani bodovi za neuropatsko oštećenje (mNIS)

NIS-W – podbodovi za slabost

NIS-R – podbodovi za reflekse istezanja mišića

NIS-S – podbodovi za kliničke osjete

Otkucaji srca tijekom dubokog disanja (HRDB)

Slika 2. Razlika u promjeni srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata (LSM) u odnosu na početne vrijednosti između terapijskih skupina u mNIS+7 i njegovim sastavnim dijelovima

Analiza bolesnika koji su odgovorili na liječenje mNIS+7 koristeći pragove povećanja s početne razine u rasponu od 0 bodova do 30 bodova (koristeći set sigurnosti), pokazala je da je skupina liječena inotersenom imala približno 2 puta veću stopu odgovora nego skupina placeba pri svakom ispitanom pragu, što dokazuje dosljednost odgovora. Bolesnik koji je odgovorio na liječenje definiran je kao ispitanik koji je imao promjenu od početne vrijednosti manju ili jednaku vrijednosti praga. Ispitanici koji prekinu liječenje prijevremeno bez obzira na razlog ili čiji podaci u 66. tjednu nedostaju smatraju se osobama koje nisu postigle odgovor. Statistička značajnost u korist inotersena bila je dokazana pri svim pragovima iza praga promjene od 0 bodova.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Tegsedi u svim podskupinama pedijatrijske populacije s transtiretinskom amiloidozom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene, inotersen se brzo apsorbira u sistemski krvotok ovisno o dozi, s medijanom vremena do maksimalne koncentracije inotersena u plazmi (C_{max}) tipično dostignutim u roku od 2 do 4 sata.

Distribucija

Inotersen se veže u visokom postotku za proteine ljudske plazme (> 94 %) i vezana frakcija je neovisna o koncentraciji. Pravidni volumen distribucije inotersena u stanju dinamičke ravnoteže je 293 l u bolesnika sa hATTR. Veliki volumen distribucije ukazuje da se inotersen opsežno raspodjeljuje u tkiva nakon supkutane primjene.

Biotransformacija

Inotersen nije supstrat za CYP450 metabolizam, a u tkivima ga metaboliziraju endonukleaze koje formiraju kraće neaktivne oligonukleotide koji su supstrati za dodatni metabolizam od strane egzonukleaza. Neizmijenjen inotersen je glavna komponenta u cirkulaciji.

Eliminacija

Eliminacija inotersena obuhvaća metabolizam u tkivima i izlučivanje u urin. Inotersen i njegovi kraći metaboliti, oligonukleotidi, izlučuju se u urin ljudi. Izlučivanje nepromijenjene djelatne tvari u urin ograničeno je na manje od 1 % u roku od 24 sata nakon primjene doze. Nakon supkutane primjene, poluvijek eliminacije inotersena približno je 1 mjesec.

Posebne populacije

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, dob, tjelesna masa, spol ili rasa nemaju klinički značajan utjecaj na izloženost inotersenu. Definitivne procjene bile su ograničene u određenim slučajevima jer su kovarijante bile ograničene općim niskim brojevima.

Starije osobe

Nisu uočene opće razlike u farmakokinetici između drugih odraslih i starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Populacijska farmakokinetička analiza ukazuje da blago i umjereno oštećenje funkcije bubrega nema klinički značajnog utjecaja na sistemsku izloženost inotersenu. Nema dostupnih podataka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika inotersena u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije ispitana. Inotersen se ne uklanja prvenstveno metabolizmom u jetri, nije supstrat za CYP450 oksidaciju i metabolizira se opsežno nukleazama u svim tkivima distribucije. Stoga farmakokinetika ne bi smjela biti izmijenjena u blagom do umjerenom oštećenju funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost

Smanjeni broj trombocita opažen je u ispitivanjima kronične toksičnosti u miševa, štakora i majmuna pri AUC-u koji iznosi 1,4 do 2x AUC-a u ljudi pri preporučenoj terapijskoj dozi inotersena. Veliko smanjenje broja trombocita vezano uz povećano krvarenje ili povećanu pojavu modrica opaženo je u pojedinim majmunima. Broj trombocita vratio se u normalu kada je liječenje prekinuto, ali je pao na još niže razine kada je inotersen ponovno primijenjen. To ukazuje na imunološki povezan mehanizam.

Opsežno i perzistirajuće nakupljanje inotersena opaženo je u raznim vrstama stanica raznih organa svih ispitivanih životinjskih vrsta, uključujući monocite/makrofage, epitel proksimalnih bubrežnih kanalića, Kupfferove stanice jetre i histiocitne stanične infiltrate u limfnim čvorovima i na mjestima injekcije. Nakupljanje inotersena u bubrezima bilo je povezano s proteinurijom u štakora pri AUC-u koji je iznosio 13,4x AUC-a u ljudi pri preporučenoj terapijskoj dozi inotersena. Nadalje, u miševa i štakora opažena je smanjena težina timusa zbog deplecije limfocita. U majmuna, opažena je perivaskularna stanična infiltracija limfohistiocitnih stanica u raznim organima. Te proupalne

organske promjene opažene su pri AUC-u od 1,4 do 6,6x AUC-a u ljudi pri preporučenoj terapijskoj dozi u svih ispitivanih vrsta životinja i bile su popraćene povećanjima u raznim citokinima/kemokinima u plazmi.

Genotoksičnost/kancerogenost

Inotersen nije pokazao genotoksični potencijal u *in vitro* i *in vivo* i nije bio kancerogen u transgeničnih rasH2 miševa.

Supkutana primjena inotersena u štakora Sprague-Dawley do 94 tjedna pri dozama od 0,5, 2 i 6 mg/kg/tjedan rezultirala je incidencijom povezanom s dozom potkožnog pleomorfnog fibrosarkoma i potkožnog fibrosarkoma (monomorfna vrsta) pri 2 i 6 mg/kg/tjedan na mjestu injekcije ili u područjima mjesta injekcije. Smatra se da ti nalazi imaju mali značaj za ljude.

Reproduktivna toksikologija

Inotersen nije pokazao učinka na plodnost, embriofetalni ili postnatalni razvoj u miševa i kunića pri približno 3 puta većim dozama od maksimalno preporučene ekvivalente doze u ljudi. Prelazak inotersena u mlijeko bio je nizak u miševa. Međutim, inotersen nije farmakološki aktivan u miševa i kunića. Posljedično, jedini učinci vezani uz kemiju inotersena mogu biti zabilježeni u tim istraživanjima. No ipak, nije zabilježen učinak na embriofetalni razvoj s analogom inotersena specifičnim za miševе, koji je bio vezan uz inhibiciju od ~60 % (pojedinci su varirali do smanjenja od 90 %) ekspresije TTR mRNA.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

voda za injekcije
kloridna kiselina (za prilagodbu pH)
natrijev hidroksid (za prilagodbu pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

Tegsedi se može čuvati izvan hladnjaka do 6 tjedana ispod 30 °C. Ako se ne iskoristi u roku od 6 tjedana, treba se baciti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1,5 ml otopine u napunjenoj štrcaljki od prozirnog stakla tipa 1.

Podložak s pokrovom koji se može odlijepiti.

Veličine pakiranja od 1 ili 4 napunjene štrcaljke. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Tegsedi treba vizualno pregledati prije upotrebe. Otopina mora biti bistra i bezbojna do blijedožuta. Ako je otopina zamućena ili sadrži vidljive čestice, sadržaj se ne smije injicirati.

Svaka napunjena štrcaljka se smije upotrijebiti samo jedanput i zatim odložiti u spremnik za oštre predmete radi zbrinjavanja.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 6. srpnja 2018.
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. ožujka 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Brunnerstraße 63/18-19
1230 Beč
AUSTRIJA

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije stavljanja lijeka Tegsedi na tržište u svakoj državi članici, nositelj odobrenja će s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog materijala, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Nositelj odobrenja će osigurati da u svakoj državi članici gdje se Tegsedi stavlja u promet svi bolesnici predviđeni za primanje lijeka dobiju karticu s upozorenjima za bolesnika (džepne veličine), s ciljem sprječavanja i/ili minimiziranja važnih poznatih rizika trombocitopenije, glomerulonefritisa, hepatotoksičnosti, važnog mogućeg rizika od okularne toksičnosti zbog nedostatka vitamina A, odbacivanja transplantirane jetre uz napomenu bolesnicima:

- da imaju karticu uz sebe cijelo vrijeme dok traje liječenje i do 8 tjedana nakon prekida liječenja
- popis znakova i simptoma trombocitopenije, glomerulonefritisa, hepatotoksičnosti, okularne toksičnosti zbog nedostatka vitamina A i odbacivanja transplantirane jetre, ističući da mogu biti teški ili po život opasni, te upozoravajući bolesnike da odmah nazovu liječnika ili da se upute na hitnu pomoć ako se pojave takvi znakovi i simptomi
- da se podvrgnu pretragama krvi ili mokraće prema uputi liječnika
- da nose popis svih drugih lijekova koje koriste prilikom svake posjete zdravstvenom radniku.

Nadalje, uz napomenu da se navedu podaci za kontakt liječnika bolesnika i poziv za prijavljivanje, kartica za bolesnika treba također:

- upozoriti zdravstvene radnike da bolesnik uzima Tegsedi, sadržavati njegove indikacije i ključne sigurnosne probleme
- savjetovati zdravstvenim radnicima da, zbog rizika od trombocitopenije i glomerulonefritisa, nadziru broj trombocita u bolesnika najmanje svaka 2 tjedna tijekom cijelog trajanja liječenja inotersenom te da nadziru omjer proteina i kreatinina u urinu i procijenjenu brzinu glomerularne filtracije najmanje svaka 3 mjeseca ili češće prema kliničkim indikacijama temeljem povijesti kronične bolesti bubrega i/ili renalne amiloidoze
- napomenuti zdravstvenim radnicima da je potrebno trajno prekinuti liječenje lijekom Tegsedi i da se preporučuje liječenje kortikosteroidima ako broj trombocita padne ispod $25 \times 10^9/l$
- napomenuti zdravstvenim radnicima da se treba nadzirati broj trombocita, UPCR i eGFR 8 tjedana nakon prestanka liječenja
- napomenuti zdravstvenim radnicima da je potrebno trajno prekinuti liječenje lijekom Tegsedi i razmotriti rani početak imunosupresivne terapije, ako je glomerulonefritis potvrđen
- napomenuti zdravstvenim radnicima da je Tegsedi kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Prije početka liječenja lijekom Tegsedi potrebno je procijeniti funkciju jetre. U bolesnika u kojih se pojave simptomi koji mogu ukazivati na oštećenje jetre, potrebno je brzo provesti kliničku procjenu i pretrage funkcije jetre, po mogućnosti u roku od 72 sata. Potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene lijeka sve dok se ne završi s kliničkom procjenom i procjenom funkcije jetre
- napomenuti zdravstvenim radnicima da je u slučaju oštećenja jetre uzrokovanog lijekom primjenu lijeka Tegsedi potrebno trajno prekinuti
- napomenuti zdravstvenim radnicima da bi se hepatski enzimi trebali mjeriti svaka 4 mjeseca nakon početka liječenja lijekom Tegsedi i jednom godišnje nakon toga ili češće ako postoje kliničke indikacije, kako bi se otkrili slučajevi oštećenja funkcije jetre. Potrebno je nadzirati ima li u bolesnika s transplantiranom jetrom znakova i simptoma odbacivanja transplantata tijekom liječenjem lijekom Tegsedi. U tih se bolesnika ispitivanja funkcije jetre trebaju provoditi mjesečno
- napomenuti zdravstvenim radnicima da ako bolesnici razviju okularne simptome koji odgovaraju nedostatku vitamina A, preporučuje se oftalmološki pregled
- napomenuti zdravstvenim radnicima da prestanak liječenja lijekom Tegsedi treba uzeti u obzir u bolesnika u kojih dođe do odbacivanja transplantirane jetre tijekom liječenja.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Tegsedi 284 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
inotersen

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 189 mg inotersena (u obliku inotersennatrija).
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 284 mg inotersena (u obliku inotersennatrija) u 1,5 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži također: kloridnu kiselinu, natrijev hidroksid, vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 napunjena štrcaljka
4 napunjene štrcaljke

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.
Samo za jednokratnu uporabu
Ovdje podignite i povucite za otvaranje

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Nakon izdavanja bolesniku, može se čuvati 6 tjedana ispod 30 °C. Ako se ne iskoristi, treba se baciti.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1296/001

EU/1/18/1296/002

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Tegsedil

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

POKROV PODLOŠKA KOJI SE MOŽE ODLIJEPITI

1. NAZIV LIJEKA

Tegsedi 284 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
inotersen

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Akcea Therapeutics

3. ROK VALJANOSTI

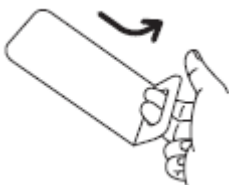
EXP

4. BROJ SERIJE

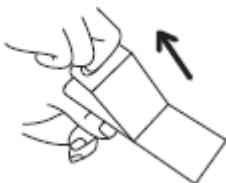
Lot

5. DRUGO

Za supkutanu primjenu



1. Saviti da pukne



2. Otvoriti povlačenjem

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NAPUNJENA ŠTRCALJKA
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tegsedi 284 mg injekcija
inotersen
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

1,5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Tegsedi 284 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki inotersen

Pazljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tegsedi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Tegsedi
3. Kako primjenjivati Tegsedi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tegsedi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tegsedi i za što se koristi

Tegsedi sadrži djelatnu tvar inotersen. Koristi se u liječenju odraslih s nasljednom transtiretinskom amiloidozom. Nasljedna transtiretinska amiloidoza je genetska bolest, koja uzrokuje nakupljanje malih vlakana proteina zvanih transtiretin u organima tijela što sprječava njihov pravilan rad. Tegsedi se koristi kada bolest uzrokuje simptome polineuropatije (oštećenje živaca).

Inotersen je vrsta lijeka koja se naziva antisens oligonukleotidnim inhibitorom. Djeluje tako što smanjuje proizvodnju transtiretina u jetri i time smanjuje rizik od nakupljanja vlakana transtiretina u tjelesnim organima i pojave simptoma.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Tegsedi

Nemojte primjenjivati Tegsedi:

- ako ste alergični na inotersen ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- pretrage pokazuju da imate prekomjerno niski broj trombocita, krvnih stanica koje se lijepe zajedno pomažući zgrušavanje krvi
- pretrage funkcije bubrega ili proteina u mokraći pokazuju znakove teških problema s bubrezima
- imate jako smanjenu funkciju jetre (oštećenje jetrene funkcije)

Upozorenja i mjere opreza

Prije početka liječenja lijekom Tegsedi, liječnik će Vam izmjeriti stanice u krvi, funkciju jetre, funkciju bubrega te razine vitamina A i proteina u mokraći. Možda će Vas testirati kako bi bio siguran u negativan rezultat testa na trudnoću. Osim ako Vam liječnik izričito ne preporuči, liječit ćete se lijekom Tegsedi samo ako su sve ove vrijednosti testiranja na prihvatljivoj razini i ako je Vaš test na trudnoću negativan. Vaš liječnik će redovito ponavljati te pretrage tijekom liječenja. Važno je da obavljate te redovite pretrage krvi i mokraće sve dok uzimate lijek Tegsedi.

Trombocitopenija

Tegsedi može smanjiti broj stanica u krvi koje su odgovorne za zgrušavanje krvi (trombociti), što u bilo kojem trenutku tijekom liječenja lijekom Tegsedi može rezultirati stanjem koje se naziva trombocitopenija (pogledajte dio 4). Kada nemate dovoljan broj trombocita, kao u trombocitopeniji, Vaša krv se možda ne zgrušava dovoljnom brzinom da bi zaustavila krvarenje. To može dovesti do nastanka modrica kao i do drugih, ozbiljnijih problema kao što su prekomjerno krvarenje i unutarnje krvarenje. Vaš liječnik će Vam provjeriti razine trombocita u krvi prije liječenja i redovito tijekom cijelog trajanja liječenja lijekom Tegsedi. Važno je redovito provoditi krvne pretrage dokle god uzimate Tegsedi zbog opasnosti od ozbiljnog krvarenja uzrokovanog niskim brojem trombocita. Ako prestanete uzimati Tegsedi, trebate provjeravati razine u krvi 8 tjedana nakon prekida uzimanja lijeka.

Morate se odmah obratiti liječniku ako imate neobjašnjiv nastanak modrica ili osipa u obliku malih crvenih mrlja koje se pojavljuju na koži (nazivaju se petehije), krvarenje iz posjekotina na koži koje ne prestaje ili curi, krvarenje desni ili iz nosa, krv u mokraći ili stolici, krvarenje iz bjeloočnica. Odmah zatražite pomoć ako imate ukočen vrat ili neuobičajenu i jaku glavobolju jer je te simptome možda prouzročilo krvarenje u mozgu.

Glomerulonefritis / problemi s bubrezima

Glomerulonefritis je stanje bubrega kod kojeg bubrezi ne funkcioniraju ispravno zbog upale i oštećenja bubrega. Određeni bolesnici liječeni inotersenom razvili su to stanje. Simptomi glomerulonefritisa su pjenjenje mokraće, bojanje mokraće ružičastom ili smeđom bojom, krv u mokraći i mokrenje manje nego obično.

U nekih bolesnika liječenih inotersenom javilo se smanjenje funkcije bubrega bez da su imali glomerulonefritis.

Vaš liječnik će Vam provjeriti funkcije bubrega prije liječenja i redovito tijekom liječenja lijekom Tegsedi. Važno je da redovito provodite krvne pretrage dokle god uzimate Tegsedi zbog opasnosti od problema s bubrezima. Ako prestanete uzimati Tegsedi trebate provjeravati funkcije bubrega 8 tjedana nakon prekida uzimanja lijeka. Ako razvijete glomerulonefritis, Vaš liječnik će Vas liječiti zbog te bolesti.

Nedostatak vitamina A

Tegsedi može smanjiti razine vitamina A (poznatog i kao retinol) u Vašem tijelu. Liječnik će Vam izmjeriti te vrijednosti i, ako su već niske, treba ih ispraviti a svi simptomi, ako postoje, trebaju se povući prije početka liječenja lijekom Tegsedi. Simptomi niskog vitamina A uključuju:

- suhe oči, slab vid, smanjen noćni vid, zamagljen ili nejasan vid

Ako imate problema s vidom ili drugih problema s očima dok koristite Tegsedi, trebate razgovarati s liječnikom. Liječnik će Vas možda uputiti specijalistu za oči na pregled, ako je to potrebno.

Liječnik će Vam propisati uzimanje dodatka vitamina A svakodnevno tijekom liječenja lijekom Tegsedi.

Prekomjerne i premale razine vitamina A mogu štetiti razvoju Vašeg nerođenog djeteta. Stoga, žene u reproduktivnoj dobi moraju isključiti trudnoću prije početka liječenja lijekom Tegsedi i trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju (pogledajte dio „*Trudnoća i dojenje*“ u nastavku).

Ako planirate zatrudnjeti, morate prestati uzimati inotersen, uključujući i dodatke vitamina A, i osigurati da su Vam se razine vitamina A vratile u normalu prije pokušaja začeća.

Ako neplanirano zatrudnite, morate prekinuti uzimanje inotersena. Međutim, zbog produžene aktivnosti lijeka Tegsedi, mogu i dalje postojati smanjene razine vitamina A. Nije poznato hoće li nastavak uzimanja dodatka vitamina A od 3000 IU dnevno biti štetan za Vaše nerođeno dijete u prvom tromjesečju trudnoće, ali ta se doza ne smije prekoračiti. Zbog povećanog rizika nedostatka vitamina A u trećem tromjesečju, trebate nastaviti s uzimanjem dodatka vitamina A tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće ako se razine vitamina A još nisu vratile u normalno stanje.

Oštećenje jetre i praćenje funkcije jetre

Tegsedi može uzrokovati ozbiljne probleme s jetrom. Prije nego što počnete uzimati inotersen morate obaviti pretragu krvi radi provjere radi li Vaša jetra pravilno. Te ćete krvne pretrage morati redovito obavljati dok uzimate ovaj lijek. Važno je da redovito obavljate te pretrage krvi cijelo vrijeme dok uzimate lijek Tegsedi.

Odbacivanje presatka jetre

Razgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja lijeka Tegsedi ako ste prethodno primili presadak jetre. U bolesnika liječenih lijekom Tegsedi prijavljeni su slučajevi odbacivanja presatka jetre. Liječnik će Vas vezano uz to redovito nadzirati tijekom liječenja lijekom Tegsedi.

Djeca i adolescenti

Tegsedi se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Tegsedi

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove. Važno je da liječnika obavijestite ako se već liječite s nečim od sljedećeg:

- lijekovi koji sprječavaju stvaranje ugrušaka ili smanjuju broj trombocita u krvi, npr. acetilsalicilatna kiselina, heparin, varfarin, klopidoogrel, rivaroksaban i dabigatran.
- bilo koji lijekovi koji bi mogli promijeniti funkciju bubrega ili štete bubrezima, npr. sulfonamidi (koriste se protiv bakterija), anilidi (koriste se za liječenje vrućice i bolova), antagonisti aldosterona (koriste se kao diuretici) i prirodni alkaloidi opijuma i drugi opiodi (koriste se za liječenje bolova).

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Žene reproduktivne dobi

Tegsedi će u tijelu smanjiti razinu vitamina A koji je važan za normalan razvoj ploda tijekom trudnoće. Nije poznato može li uzimanje dodatka vitamina A kompenzirati rizik od nedostatka vitamina A koji može utjecati na Vaše nerođeno dijete (pogledajte „Upozorenja i mjere opreza“ iznad). Ako ste žena reproduktivne dobi, morate koristiti učinkovitu kontracepciju i potrebno je isključiti trudnoću prije početka liječenja lijekom Tegsedi.

Trudnoća

Ne smijete primjenjivati Tegsedi ako ste trudni, osim ako Vam to izričito ne preporuči liječnik.

Dojenje

Postoji mogućnost da se inotersen izlučuje u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Morate se savjetovati s liječnikom bilo da želite prestati dojit ili prekinuti uzimati lijek Tegsedi.

Upravljanje vozilima i strojevima

Primjena lijeka Tegsedi ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Tegsedi sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija na 1,5 ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Tegsedi

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza lijeka Tegsedi je jedna doza od 284 mg inotersena.

Doze je potrebno primijeniti jedanput tjedno. Sve sljedeće doze treba injicirati jedanput tjedno, svaki tjedan na isti dan.

Put i način primjene

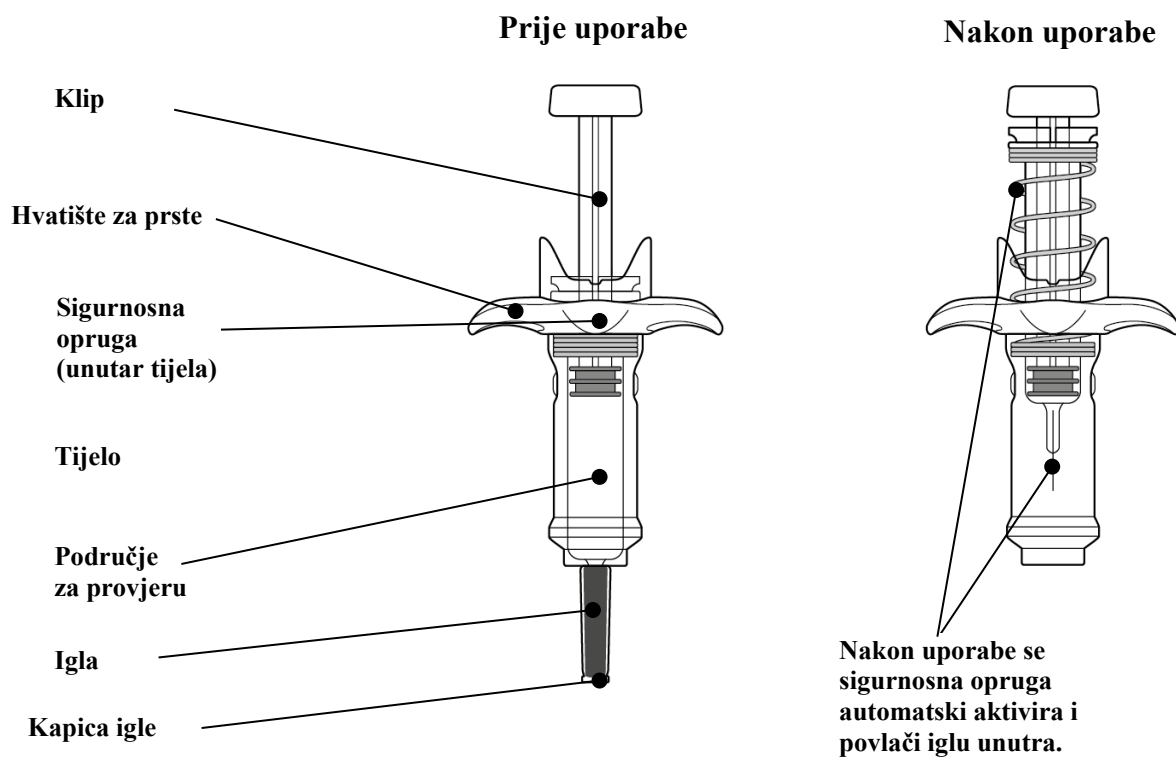
Tegsedi je namijenjen samo za injiciranje pod kožu (supkutana primjena).

Upute za uporabu

Prije korištenja napunjene štrcaljke, Vaš liječnik treba pokazati Vama ili Vašem skrbniku kako se ispravno koristi. Ako Vi ili Vaš skrbnik imate bilo kakvih pitanja, obratite se svom liječniku.

Pročitajte upute za uporabu prije nego počnete koristiti napunjenu štrcaljku i svaki put kada primite ponovljen recept. Možda sadrži nove informacije.

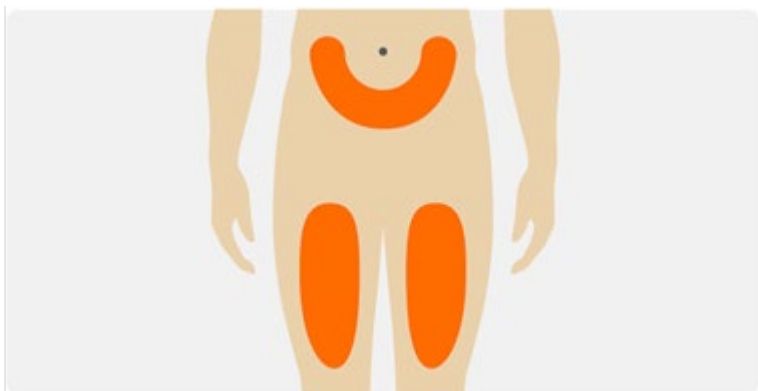
Pregled sastavnih dijelova



Svaka napunjena štrcaljka sadrži jednu dozu i namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

UPOZORENJA	
Nemojte uklanjati kapicu igle dok niste dosegli korak br. 6 ovih uputa i dok niste spremni za injiciranje lijeka Tegsedi; Nemojte dijeliti štrcaljku s drugom osobom ili ponovno upotrijebiti štrcaljku; Nemojte koristiti ako napunjena štrcaljka padne na tvrdu površinu ili se ošteti; Nemojte zamrzavati napunjenu štrcaljku; Ako se dogodi bilo što od navedenog, bacite napunjenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete i upotrijebite novu napunjenu štrcaljku.	
PRIPREMA	
1. Pripremite potreban materijal	
- 1 napunjena štrcaljka iz hladnjaka - 1 alkoholna maramica (nije priložena u pakiranju) - 1 jastučić gaze ili pamučni tupfer (nije priloženo u pakiranju) - 1 spremnik za oštre predmete (nije priložen u pakiranju) Nemojte injicirati lijek dok niste pripremili navedeni materijal.	
2. Pripremite napunjenu štrcaljku za uporabu	
• Izvadite plastični podložak iz kutije i provjerite rok valjanosti. Nemojte koristiti proizvod ako je rok valjanosti istekao. • Prije injiciranja pričekajte 30 minuta, da napunjena štrcaljka dostigne sobnu temperaturu (od 20 °C do 25 °C). Nemojte nikako drukčije zagrijavati napunjenu štrcaljku. Na primjer, nemojte je zagrijavati u mikrovalnoj pećnici ili vrućoj vodi, ili u blizini drugih izvora topline. • Napunjenu štrcaljku izvadite iz podloška tako da je primite za tijelo štrcaljke. Nemojte pomicati klip.	
3. Provjerite lijek u napunjenoj štrcaljki	
Pogledajte područje za provjeru kako biste provjerili da je otopina bistra i bezbojna ili blijedožuta. Prisutnost mjehurića zraka u otopini je normalna. U tom pogledu ne treba učiniti ništa. Nemojte koristiti ako otopina izgleda zamućeno, ako je promijenila boju, ili sadrži čestice. Ako otopina izgleda zamućeno, ako je promijenila boju ili sadrži čestice, bacite napunjenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete i upotrijebite novu napunjenu štrcaljku.	

4. Izaberite mjesto injiciranja



Izaberite mjesto injiciranja na trbuhu ili prednjoj strani natkoljenice.

Mjesto injiciranja može također biti vanjsko područje nadlaktice ako Vam lijek Tegsedil primijeni njegovatelj. **Nemojte** injicirati u područje 3 cm oko pupka.

Nemojte injicirati svaki put u isto mjesto.

Nemojte injicirati tamo gdje je koža osjetljiva, crvena, otvrdnula ili ako je prisutna modrica.

Nemojte injicirati u tetovaže, ožiljke ili oštećenu kožu.

Nemojte injicirati kroz odjeću.

5. Očistite mjesto injiciranja



Operite ruke sapunom i vodom. Kružnim pokretima očistite mjesto injiciranja alkoholnom maramicom. Pričekajte da se koža osuši na zraku. Očišćeno područje nemojte više dirati prije injiciranja.

INJEKCIJA

6. Skinite kapicu igle



Držite napunjenu štrcaljku za tijelo, s iglom okrenutom od Vas. Skinite kapicu igle tako da je povučete ravno. Kapicu nemojte odvijati.

Na kraju igle može se pojaviti kapljica tekućine. To je normalno. Ne dirajte klip da ga ne bi nenamjerno pritisnuli, dok niste spremni za primjenu injekcije.

Nemojte skidati kapicu igle dok niste spremni za primjenu injekcije.

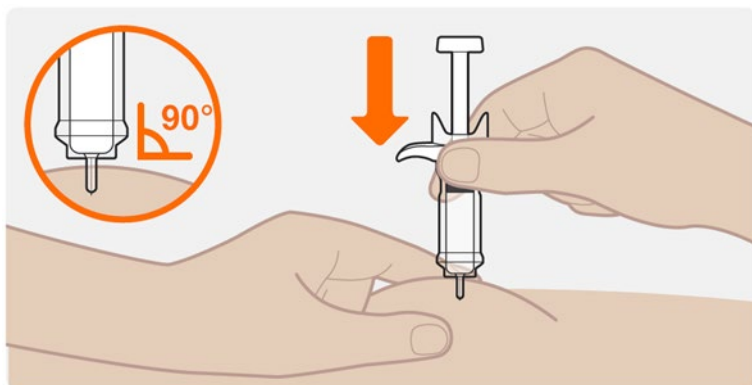
Nemojte skidati kapicu igle dok držite napunjenu štrcaljku za klip. Uvijek držite štrcaljku za tijelo štrcaljke.

Nemojte dozvoliti da igla dodiruje bilo koju površinu.

Nemojte uklanjati mjehuriće zraka iz napunjene štrcaljke.

Nemojte vraćati kapicu igle na napunjenu štrcaljku.

7. Zabodite iglu



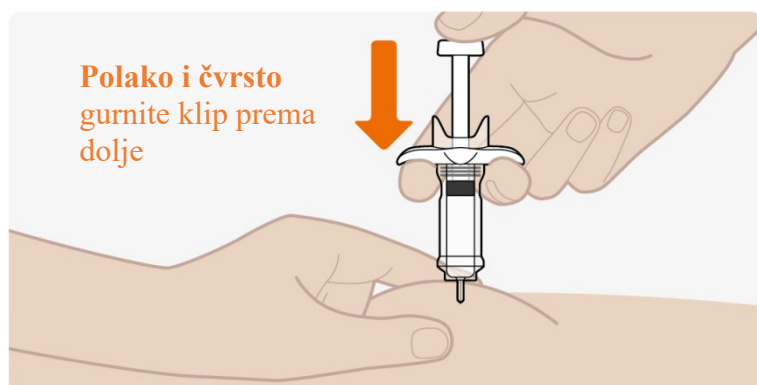
Držite napunjenu štrcaljku jednom rukom.

Držite kožu na mjestu injiciranja, kako Vas je uputio zdravstveni radnik. Kožu na mjestu injiciranja nježno uhvatite između palca i kažiprsta ili primijenite injekciju bez da tako uhvatite kožu.

Iglu polako ubodite u odabrano mjesto injiciranja pod kutom od 90°, sve dok nije potpuno uvedena.

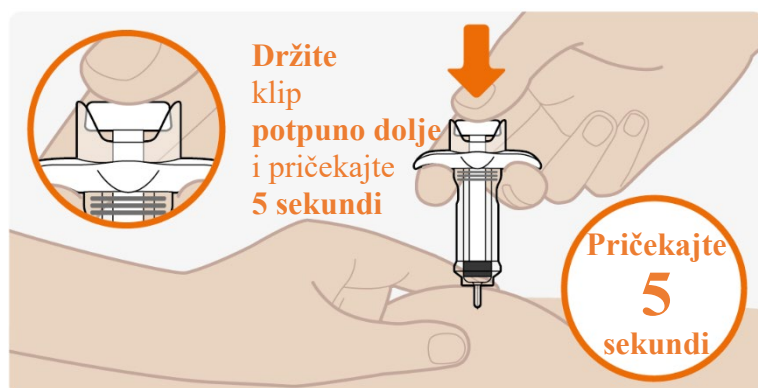
Nemojte držati napunjenu štrcaljku za klip ili gurati klip dok uvodite iglu.

8. Započnite injiciranje



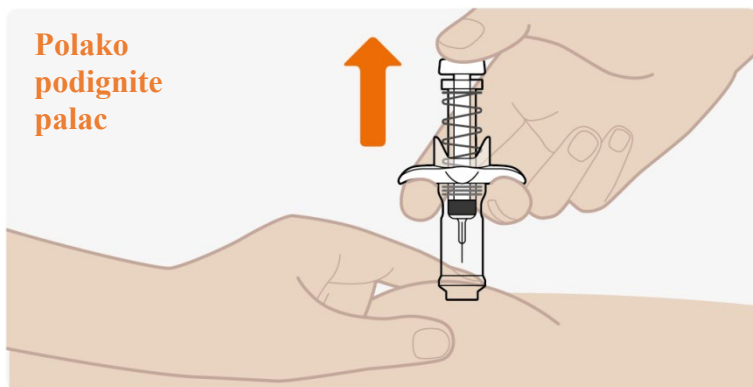
Polako i čvrsto pritisnite klip do kraja prema dolje da se injicira cijela količina lijeka. Morate paziti da igla ostane potpuno uvedena tijekom injiciranja lijeka. Važno je pritisnuti klip do kraja prema dolje. Dok pritišćete klip napunjene štrcaljke prema dolje, možda začujete klik. To je normalno. To **ne** znači da je injekcija dovršena. Pri kraju injekcije može postati teže potiskivati klip. Tada morate malo jače pritisnuti na klip kako biste bili sigurni da je gurnut do kraja. **Nemojte** puštati klip.

9. Pritisnite klip prema dolje



Na kraju injiciranja čvrsto pritisnite klip. Držite klip potpuno dolje i pričekajte **5 sekundi**. Ako klip prebrzo pustite možda se neće injicirati cijela količina lijeka. Klip će se početi podizati automatski, što znači da je klip bio pritisnut do kraja prema dolje. Ako se klip ne počne automatski sam podizati, ponovno ga pritisnite prema dolje.

10. Dovršite injiciranje



Polako podignite prst kojim pritišćete klip i pustite da sigurnosna opruga automatski gurne klip prema gore. Igla treba sada biti sigurno uvučena u napunjenu štrcaljku, a opruga sigurnosnog mehanizma vidljiva s vanjske strane klipa.

Kada se klip zaustavi, injiciranje je dovršeno.

Ako se klip ne podigne automatski kada opustite pritisak, znači da se sigurnosna opruga nije aktivirala i trebate gurnuti klip ponovno, ali jače. **Nemojte** povlačiti klip prema gore. Podignite cijelu napunjenu štrcaljku ravno prema gore.

Nemojte pokušavati vratiti kapicu na uvučenu iglu.

Nemojte trljati mjesto injiciranja.

ODLAGANJE I ZBRINJAVANJE

Zbrinite upotrijebljenu napunjenu štrcaljku



Stavite upotrijebljenu napunjenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete nakon uporabe. **Nemojte** ih bacati u kućni otpad.

Ako primijenite više lijeka Tegsedi nego što ste trebali

Odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku, ili idite na hitni prijem, čak i ako nemate simptoma.

Ako ste zaboravili primijeniti Tegsedi

Ako ste propustili dozu lijeka Tegsedi, morate primijeniti sljedeću dozu što prije, osim ako je sljedeća planirana doza unutar dva dana jer u tom slučaju propuštenu dozu treba preskočiti i primijeniti sljedeću dozu u predviđeno vrijeme.

Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Tegsedi

Nemojte prestati primjenjivati Tegsedi osim ako Vam to nije rekao liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Ako dobijete bilo koju od sljedećih nuspojava, prestanite koristiti Tegsedil i odmah se obratite svojem liječniku:

- simptomi koji mogu ukazivati na glomerulonefritis (kada Vaši bubrezi ne rade ispravno), kao što je pjenjenje mokraće, ružičasto ili smeđe obojana mokraća, krv u mokraći, ili manje mokraće nego obično. Glomerulonefritis je česta nuspojava inotersena (može se javiti u do 1 na 10 osoba);
- simptomi koji mogu ukazivati na trombocitopeniju (kada se krv ne zgrušava zbog niskih razina trombocita) kao neobjašnjiv nastanak modrica ili osip u obliku malih crvenih mrlja koje se pojavljuju na koži (nazivaju se petehije), krvarenje iz posjekotina na koži koje ne prestaje ili curi, krvarenje desni ili iz nosa, krv u mokraći ili stolici, ili krvarenje iz bjeloočnica. Niska razina trombocita vrlo je česta nuspojava inotersena (može se javiti u više od 1 na 10 osoba).
- simptomi koji mogu ukazivati na oštećenje jetre, kao što su žuta boja očiju ili kože ili tamna boja mokraće, potencijalno praćeni svrbežom kože, bol na desnoj strani gornjeg dijela trbuha (abdomena), gubitak apetita, krvarenje ili lakše stvaranje modrica nego inače ili osjećaj umora.

Odmah zatražite pomoć ako imate ukočen vrat ili neuobičajenu i jaku glavobolju jer je te simptome možda prouzročilo krvarenje u mozgu.

Druge nuspojave

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- smanjeni broj crvenih krvnih stanica, što može izazvati bljedilo kože te dovesti do slabosti ili nedostatak zraka (anemija)
- glavobolja
- povraćanje, ili mučnina
- povišenje tjelesne temperature
- osjećaj hladnoće (zimica) ili drhtanje
- bol na mjestu injekcije, crvenilo, svrbež ili modrice
- oticanje gležnjeva, stopala ili prstiju (periferni edem)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- povećan broj bijelih krvnih stanica koje se nazivaju eozinofili u krvi (eozinofilija)
- smanjen apetit
- gubitak svijesti ili osjećaj omaglice, naročito pri ustajanju (niski krvni tlak, hipotenzija)
- modrice
- nakupljanje krvi u tkivima, koje može izgledati slično teškim modricama (hematom)
- svrbež
- osip
- oštećenje bubrega koje dovodi do slabe bubrežne funkcije ili zatajivanja bubrega
- promjene u rezultatima pretraga krvi i mokraće (to može ukazivati na oštećenje jetre ili bubrega)
- simptomi nalik gripi, kao što su visoka temperatura, bolovi i zimica (bolest nalik

- gripi)
- oticanje na mjestu injekcije ili promjena boje kože

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- alergijska reakcija

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tegsedi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, plastičnom podlošku i napunjenoj štrcaljki iza oznake „Rok valjanosti” i „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Tegsedi se može čuvati izvan hladnjaka do 6 tjedana na temperaturi ispod 30 °C. Ako se ne čuva u hladnjaku i ne iskoristi u roku od 6 tjedana, lijek treba baciti.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je sadržaj zamućen ili sadrži čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svoga ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tegsedi sadrži

- Djelatna tvar je inotersen.
- Jedan ml sadrži 189 mg inotersena (u obliku inotersennatrija). Jedna napunjena štrcaljka sadrži 284 mg inotersena (u obliku inotersennatrija) u 1,5 ml otopine.
- Drugi sastojci su voda za injekcije, natrijev hidroksid i kloridna kiselina (pogledajte „Tegsedi sadrži natrij“ u dijelu 2).

Kako Tegsedi izgleda i sadržaj pakiranja

Tegsedi je bistra, bezbojna do blijedožuta otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (injekcija).

Tegsedi je dostupan u veličinama pakiranja od 1 ili 4 napunjene štrcaljke.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Brunnerstraße 63/18-19
1230 Beč
Austrija

Ova je uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>