

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tegsedi 284 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

189 mg inoterszent tartalmaz (nátriumsó formájában) milliliterenként

284 mg inoterszent tartalmaz (nátriumsó formájában) 1,5 ml oldatban, előretöltött fecskendőnként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció)

Tiszta, színtelen vagy halványsárga oldat (pH: 7,5-8,8)

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Tegsedi 1. vagy 2. stádiumú polyneuropathia kezelésére javallott örökletes transthyretin amyloidosisban (hATTR – hereditary transthyretin amyloidosis) szenvedő felnőtt betegeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát az örökletes transthyretin amyloidosisban szenvedő felnőtt betegek kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie, és a későbbiekben felügyelnie.

Adagolás

Az ajánlott dózis 284 mg inoterszen subcutan injekció formájában. A dózisokat hetente egyszer kell beadni. A következetes adagolás érdekében fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy az injekciót minden héten, ugyanazon a napon kell megkapniuk.

Dózismódosítás a thrombocytaszám csökkenése esetén

Az inoterszen a thrombocytaszám csökkenésével társul, ami thrombocytopeniához vezethet. A dózist az alábbiak szerint kell módosítani a laboratóriumi értékek alapján:

1. táblázat: Az inoterszen thrombocytaszám szerinti monitorozása és az adagolásra vonatkozó javaslatok

Thrombocytaszám ($\times 10^9/l$)	Ellenőrzés gyakorisága	Adagolás
> 100	2 hetenként	A hetenkénti adagolást kell folytatni.
$\geq 75 - < 100^*$	Hetente	Az adagolási gyakoriságot 2 hetente alkalmazott 284 mg-ra kell csökkenteni.
< 75*	Hetente kétszer, amíg 3 egymást követő alkalommal az érték 75	Az adagolást szüneteltetni kell, amíg 3 egymást követő alkalommal az érték 100 fölé

Thrombocytaszám ($\times 10^9/l$)	Ellenőrzés gyakorisága	Adagolás
	főlé nem emelkedik, majd hetenkénti ellenőrzés.	nem emelkedik. A kezelés újraindításakor az adagolási gyakoriságot 2 hetente alkalmazott 284 mg-ra kell csökkenteni.
$< 50\ddagger\ddagger$	Hetente kétszer, amíg 3 egymást követő alkalommal az érték 75 főlé nem emelkedik, majd hetenkénti ellenőrzés. Meg kell fontolni a gyakoribb ellenőrzést, ha vérzéssel kapcsolatos további kockázati tényezők vannak jelen.	Az adagolást szüneteltetni kell, amíg 3 egymást követő alkalommal az érték 100 főlé nem emelkedik. A kezelés újraindításakor az adagolási gyakoriságot 2 hetente alkalmazott 284 mg-ra kell csökkenteni. Meg kell fontolni a kortikoszteroidok alkalmazását, ha vérzéssel kapcsolatos további kockázati tényezők vannak jelen.
$< 25\ddagger$	Naponta, amíg 2 egymást követő alkalommal az érték 25 főlé nem emelkedik. Majd hetente kétszeri ellenőrzés, amíg 3 egymást követő alkalommal az érték 75 főlé nem emelkedik. Ezután hetenkénti ellenőrzés, a stabil állapot eléréséig.	A kezelést le kell állítani. Kortikoszteroidok adása javasolt.

* Ha a következő vizsgálatok igazolják a kezdeti vizsgálati eredményt, az ellenőrzés gyakoriságát és az adagolást a táblázatban szereplő ajánlások szerint kell módosítani.

$\ddagger$ A vérzés további kockázati tényezői közé tartoznak: 60 év fölötti életkor, antikoaguláns vagy thrombocyta-aggregáció-gátló gyógyszerek alkalmazása és/vagy súlyos vérzéses események a kórtörténetben

$\ddagger$ A thrombocytaszám csökkenésének visszafordítása érdekében erősen ajánlott a beteget glükokortikoid-kezelésben részesíteni (hacsak a kortikoszteroidok nem ellenjavallottak). A terápiát nem szabad újraindítani azoknál a betegeknél, akiknél a kezelést $25 \times 10^9/l$ alatti thrombocytaszám miatt szakították meg.

Kihagyott dózisok

Ha kimarad egy inoterszen-dózis, a következő dózist mihamarabb be kell adni, kivéve, ha a következő beütemezett dózis két napon belül esedékes, amely esetben a kihagyott dózist nem kell pótolni, a következő dózist pedig ütemezés szerint kell beadni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A 65 éves vagy idősebb betegeknél nem kell a dózist módosítani (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont). Az inoterszen nem alkalmazható, ha a beteg vizeletében a fehérje/kreatinin arány (UPCR – urine protein to creatinine ratio) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g), vagy ha a becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) < 45 ml/perc/1,73 m² (lásd 4.3 pont).

A glomerulonephritis kockázata és a vesefunkció lehetséges csökkenése miatt a UPCR- és eGFR-értékeket az inoterszen-kezelés alatt ellenőrizni kell (lásd 4.4 pont). Igazolt akut glomerulonephritis esetén megfontolandó a kezelés végleges felfüggesztése.

Májkárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont). Az inoterszent súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél tilos alkalmazni (lásd 4.3 pont).

Májátültetésen áteső betegek

Az inoterszen hatását még nem vizsgálták májátültetésen áteső betegeknél. Ezért az inoterszen alkalmazását javasolt felfüggeszteni májátültetésen áteső betegeknél.

Gyermekek és serdülők

Az inoterszen biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Kizárólag subcutan alkalmazásra! Minden egyes előretöltött fecskendő csak egyszer használható.

A betegnek vagy gondozójának megfelelően képzett egészségügyi szakember felügyelete alatt kell beadnia első alkalommal az injekciót. A betegeket és/vagy gondozókat meg kell tanítani a Tegsedi subcutan beadására.

Az injekció beadására alkalmas területek a has, a comb felső része, illetve a felkar külső területe. Fontos, hogy mindig más-más helyre adják be az injekciót. A felkarba csak másik személy adhatja be az injekciót. Az injekció beadásakor kerülni kell a derékvonalat, illetve egyéb olyan területeket, amelyekre a ruházat nyomást gyakorolhat vagy kidörzsölhet. A Tegsedi-t nem szabad beteg vagy sérült bőrterületekre befecskendezni. Kerülni kell a tetoválásokat és hegeket is.

A befecskendezés előtt hagyni kell, hogy az előretöltött fecskendő elérje a szobahőmérsékletet. Alkalmazás előtt legalább 30 perccel ki kell venni a hűtőszekrényből. Nem szabad más felmelegítési eljárásokat alkalmazni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Kezelés előtt a thrombocytaszám $< 100 \times 10^9/l$.

Kezelés előtt a fehérje/kreatinin arány a vizeletben (UPCR) $\geq 113 \text{ mg/mmol}$ (1 g/g).

A becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) $< 45 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$.

Súlyos májkárosodás.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Thrombocytopenia

Az inoterszen a thrombocytaszám csökkenésével társul, ami a kezelés alatt bármikor thrombocytopeniához vezethet (lásd 4.8 pont). A thrombocytaszámot az inoterszen-kezelés teljes időtartama alatt 2 hetente, a kezelés felfüggesztését követően pedig 8 hétig kell ellenőrizni. Az ellenőrzés gyakoriságára és az inoterszen adagolásra vonatkozó módosításokkal kapcsolatos ajánlások az 1. táblázatban kerültek feltüntetésre (lásd 4.2 pont).

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy azonnal értesítsék kezelőorvosukat, ha bármilyen szokatlan vagy elhúzódó vérzésre utaló jeleket (pl. petechiák, spontán kialakuló véraláfutások, subconjunctivalis bevérzés, orrvérzések, fogínyvérzés, véres vizelet vagy széklet, szemfehérjevérzés), tarkókööttséget vagy atípusos, erős fejfájást tapasztalnak, mivel ezeket a tüneteket agyvérzés is okozhatja.

Idős, valamint antithromboticus, thrombocyta-aggregáció-gátló vagy a thrombocytaszámot csökkentő gyógyszereket szedő betegeknél, illetve olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében súlyos vérzéses események szerepelnek, különös körülményekkel kell eljárni (lásd 4.5 pont).

Glomerulonephritis/vesefunkció-csökkenés

Az inoterszennel kezelt betegeknél előfordult glomerulonephritis (lásd 4.8 pont). A vesefunkció romlását megfigyelték glomerulonephritis jeleit nem mutató, számos betegnél is (lásd 4.8 pont).

A UPCR- és eGFR-értékeket 3 havonta vagy még gyakrabban ellenőrizni kell, ahogy az klinikailag indokolt, az anamnézisben szereplő krónikus vesebetegség és/vagy renalis amyloidosis alapján. A kezelés felfüggesztése után a UPCR- és eGFR-értékeket 8 hétig ellenőrizni kell. Ismételt vizsgálatok során igazolt, a normálérték felső határának kétszeresével egyenlő vagy ennél magasabb UPCR-érték, vagy 60 ml/percnél alacsonyabb eGFR esetében – egyéb magyarázat hiányában – az értékeket 4 hetente ellenőrizni kell.

A 30%-nál nagyobb mértékű eGFR-csökkenés esetében, más magyarázat hiányában, az etiológia kivizsgálásának idejére megfontolandó az inoterszen adagolás szüneteltetése.

Ismételt vizsgálatokkal igazolt $UPCR \geq 2$ g/g (226 mg/mmol) érték esetén az inoterszen adagolását szüneteltetni kell, amíg elvégzik az akut glomerulonephritis irányában történő kivizsgálást. Igazolt akut glomerulonephritis esetén az inoterszen alkalmazását végleg abba kell hagyni. Ha a glomerulonephritis kizárható, az adagolás folytatható, ha ez klinikailag javallott, és a vesefunkció javult (lásd 4.3 pont).

Igazolt glomerulonephritis esetén az immunszuppresszív kezelés korai elindítása megfontolandó.

Körülmények között kell eljárni nephrotoxicus, illetve olyan egyéb gyógyszerek esetén, amelyek károsíthatják a vesefunkciót (lásd 4.5 pont).

A-vitamin-hiány

Az inoterszen hatásmechanizmusa alapján, az inoterszennel kezelt betegeknél a plazma A-vitamin (retinol) szintje várhatóan a normálérték alá csökken (lásd 5.1 pont).

A normálérték alsó határánál alacsonyabb A-vitamin- (retinol-) szinteket korrigálni kell, és az inoterszen-kezelés elindítása előtt az A-vitamin-hiány minden esetleges szemészeti tünetét meg kell szüntetni.

Az inoterszent kapó betegek napi körülbelül 3000 NE *per os* A-vitamin-készítményt kell szedjenek az A-vitamin-hiány okozta potenciális ocularis toxicitás kockázatának csökkentése érdekében. Az A-vitamin pótlását a kezelés alatt mindvégig folytatni kell. Szemészeti kivizsgálás javasolt, ha a betegnél A-vitamin-hiányra utaló szemtünetek alakulnak ki, például csökkent éjszakai látás vagy éjszakai vakság, makacs szemszárazság, szemgyulladás, szaruhártya-gyulladás vagy -kifekélyesedés, szaruhártya-megvastagodás, szaruhártya-perforáció.

A terhesség első 60 napja alatt a túl magas és a túl alacsony A-vitamin-szintek egyaránt a magzati fejlődési rendellenességek fokozott kockázatával társulhatnak. Ezért a kezelés megkezdése előtt a terhességet ki kell zárni, és a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlási módszert kell alkalmazniuk (lásd 4.6 pont). Ha a beteg teherbe kíván esni, az inoterszen és az A-vitamin alkalmazását meg kell szakítani, az A-vitamin plazmaszintjét pedig ellenőrizni kell, és a fogamzás előtt vissza kell állítani a normálértékre.

Nem tervezett terhesség esetében az inoterszen alkalmazását meg kell szakítani. Az inoterszen hosszú felezési ideje miatt (lásd 5.2 pont) az A-vitamin-hiány kialakulhat akár a kezelés abbahagyását követően is. Nem adható ajánlás arra vonatkozóan, hogy folytatni kell-e vagy sem az A-vitamin-pótlást a nem tervezett terhesség első trimeszterében. Az A-vitamin-pótlás folytatása esetén a napi dózis nem lépheti túl a 3000 NE/nap mennyiséget, tekintve, hogy nem állnak rendelkezésre a magasabb dózisok szükségességét alátámasztó adatok. Ezt követően a napi 3000 NE dózisu A-vitamin-pótlást folytatni kell a második és a harmadik trimeszterben, ha a plazma retinolszintek még nem tértek vissza a normális értékre, tekintve, hogy a harmadik trimeszterben fokozott az A-vitamin-hiány kialakulásának kockázata.

Nem ismert, hogy a terhesség alatti A-vitamin-pótlás elegendő-e az A-vitamin-hiány megelőzésére, ha a terhes nő továbbra is kapja az inoterszent. Mindemellett, ha az A-vitamin dózisát napi 3000 NE fölé emelik terhesség alatt, az inoterszen hatásmechanizmusa miatt nem valószínű, hogy ezzel korrigálni lehet a plazma retinolszinteket, ugyanakkor pedig káros lehet az anyára és a magzatra nézve.

A máj monitorozása és gyógyszer indukálta májkárosodás

Inoterszennel kezelt betegeknél gyakran előfordul emelkedett transzaminázszint. Gyógyszer indukálta májkárosodás (drug induced liver injury, DILI) súlyos eseteiről is beszámoltak, beleértve hosszú idő (legfeljebb 1 év) múlva kialakuló eseteket is. Az inoterszen-kezelés megkezdése előtt a májfunkciót értékelni kell. A májenzimszinteket az inoterszen-kezelés elindítása után 4 hónappal, majd ezt követően évente vagy gyakrabban – ahogy az klinikailag indokolt – meg kell mérni. Azonnali klinikai értékelést és a májfunkciós tesztek mérését kell elvégezni lehetőleg 72 órán belül azoknál a betegeknél, akik olyan tünetekről számolnak be, amelyek májkárosodásra utalhatnak, beleértve a fáradtságot, étvágytalanságot, kellemetlen érzést a has jobb felső részén, sötét vizeletet vagy sárgaságot. A klinikai és májfunkciós értékelés elvégzéséig megfontolandó az adagolás felfüggesztése. Ha a betegnél gyanítható, hogy inoterszen-okozta májkárosodást szenvedett, az inoterszen-kezelést véglegesen le kell állítani.

Az inoterszen nem alkalmazható súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2 és 4.3 pont).

Májátültetés utáni kilökődési reakció

Az inoterszen hatását még nem vizsgálták májátültetésen áteső betegeknél klinikai vizsgálatok során (lásd 4.2 pont). Jelentettek májátültetés utáni kilökődési reakciót inoterszent alkalmazó betegeknél. Az inoterszen-kezelés alatt a májtranszplantált betegeket monitorozni kell a májátültetés utáni kilökődési reakcióra utaló jelek és tünetek azonosítása érdekében. Ezeknél a betegeknél a májfunkciós vizsgálatokat havonta kell elvégezni. Az inoterszen alkalmazásának felfüggesztése megfontolandó májátültetésen áteső betegeknél.

Óvintézkedések az inoterszen-kezelés megkezdése előtt

A thrombocytaszámot, a becsült glomeruláris filtrációs rátát (eGFR), a vizelet fehérje-kreatinin arányát (UPCR), a májenzimszinteket, a terhességet és az A-vitamin szintjét a Tegsedí-kezelés előtt meg kell határozni.

Az inoterszen-kezelés elkezdése után a C-reaktív fehérje (CRP) szintje és a thrombocytaszám egyes betegeknél átmenetileg megemelkedhet. Ez a reakció jellemzően néhány napos kezelés után spontán megoldódik.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz 1,5 ml-enként, azaz gyakorlatilag "nátriummentes".

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Antithromboticus, thrombocyta-aggregáció-gátló vagy a thrombocytaszámot csökkentő gyógyszerek (például acetilszalicilsav, klopidoqrél, warfarin, heparin, alacsony molekulásúlyú heparinok,

Xa faktor-inhibitorok, például rivaroxaban és apixaban és thrombingátlók, például dabigatran) esetében körültekintően kell eljárni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Körültekintően kell eljárni nephrotoxicus, illetve egyéb olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén, amelyek károsíthatják a vesefunkciót, mint például a szulfonamidok, az aldoszteronantagonisták, az anilidek, a természetes opiumalkaloidák és más opioidok (lásd 4.4 pont). Az inoterszen és a potenciálisan nephrotoxicus gyógyszerek egyidejű alkalmazását szisztematikusan még nem vizsgálták. A populációs farmakokinetikai elemzésbe azonban bevontak néhány olyan gyógyszert, amelyhez nephrotoxicitás társult, de nem volt igazolható, hogy az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek klinikailag jelentős hatást gyakoroltak volna az inoterszen clearance-ére, vagy befolyásolták volna a vesefunkciót.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Az inoterszen csökkenti az A-vitamin plazmaszintjét, amely elengedhetetlen a normális magzati fejlődéshez. Nem ismert, hogy az A-vitamin pótlása elegendő-e a magzati kockázat csökkentéséhez (lásd 4.4 pont). Ezért az inoterszen-kezelés megkezdése előtt a terhességet ki kell zárni, és a fogamzóképes korú nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Terhesség

Az inoterszen terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a reproduktív toxicitás megítélésének tekintetében (lásd 5.3 pont). Az ingadozó A-vitamin-szintek okozta lehetséges teratogén kockázat miatt az inoterszen alkalmazása nem javallt terhesség alatt kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi az inoterszennel történő kezelést. Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az inoterszennel végzett kezelés alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az inoterszen/metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiás/toxikológiai adatok az inoterszen metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A Tegsedi alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Az inoterszen emberi termékenységre gyakorolt hatására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Állatkísérletek nem utaltak arra, hogy az inoterszennek bármilyen hatása lenne a hímneműek vagy nőneműek termékenységére.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tegsedi nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az inoterszen-kezelés alatt leggyakrabban észlelt mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő események voltak (50,9%). Az inoterszennel kapcsolatosan jelentett további leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: hányinger (31,3%), fejfájás (23,2%), láz (19,6%), perifériás oedema (18,8%),

hidegrázás (17,9%), hányás (15,2%), anaemia (13,4%), thrombocytopenia (13,4%) és csökkent thrombocytaszám (10,7%).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A 2. táblázatban a gyógyszer mellékhatások MedDRA szervrendszeri kategóriák szerint csoportosítva kerültek felsorolásra. Minden egyes szervrendszeri kategórián belül a mellékhatásokat gyakoriság szerint lettek rangsorolva, a leggyakoribb mellékhatásokkal kezdve. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a gyógyszer mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Ezenkívül az egyes gyógyszer mellékhatások gyakorisági csoportjai a következő egyezményen alapulnak: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg).

2. táblázat: Klinikai vizsgálatokban és forgalomba hozatalt követően tapasztalt mellékhatások felsorolása

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopenia Anaemia Csökkent thrombocytaszám	Eosinophilia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység	
Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Étvágycsökkenés		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás			
Érbetegségek és tünetek		Orthostaticus hypotensio Hypotensio Haematoma		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányás Hányinger			
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Emelkedett transzaminázértékek		Gyógyszer indukálta májkárosodás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Viszketés Bőrkiütés		
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Glomerulonephritis Proteinuria Veseelégtelenség Akut vesekárosodás Vesekárosodás		
Általános tünetek, az alkalmazás	Láz Hidegrázás	Influenzaszerű megbetegedés		

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
helyén fellépő reakciók	Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók Perifériás oedema	Perifériás duzzanat Elszíneződés az injekció beadásának helyén		
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Véraláfutás		

Kiválasztott mellékhatások leírása

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók

A leggyakrabban észlelt események közé tartoztak az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (az injekcióbeadás helyén fellépő fájdalom, erythema, viszketés, duzzanat, kiütés, induratio, véraláfutás és vérzés). Ezek az események spontán megszűnnek vagy tüneti kezeléssel megoldhatók.

Thrombocytopenia

Az inoterszen a thrombocytaszám csökkenésével társul, ami thrombocytopeniához vezethet. A III. fázisú NEURO-TTR klinikai vizsgálatban az inoterszennel kezelt betegek 54%-ánál és a placebóval kezelt betegek 13%-ánál figyelték meg a thrombocytaszám normálérték alá ($140 \times 10^9/l$) történő csökkenését, $100 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb thrombocytaszámot pedig az inoterszennel kezelt betegek 23%-ánál és a placebót kapó betegek 2%-ánál tapasztalták. Az inoterszennel kezelt betegek 10,7%-ánál igazoltak $75 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb thrombocytaszámot. Három (3%) betegnél tapasztaltak $25 \times 10^9/l$ alatti thrombocytaszámot. Közülük egy betegnél alakult ki halálos kimenetelű intracranialis vérzés. Az inoterszen-kezelés alatt a betegnek monitorozni kell a thrombocytopeniát (lásd 4.4 pont).

Immunogenitás

A kulcsfontosságú (pivótális) II/III. fázisú vizsgálatban az inoterszennel kezelt betegek 30,4%-ánál gyógyszerellenes antitest pozitivitást mutattak ki 15 hónapos kezelést követően. Az inoterszennel szembeni gyógyszerellenes antitestek képződésére késői megjelenés (medián megjelenési idő > 200 nap) és alacsonyabb titer (284-es medián csúcstiter a kulcsfontosságú [pivótális] vizsgálatban) volt jellemző. A megfigyelések alapján a gyógyszerellenes antitestek jelenléte nem befolyásolta az inoterszen farmakokinetikai tulajdonságait (maximális plazmakoncentráció (C_{max}), görbe alatti terület (AUC) vagy felezési idő), de a gyógyszerellenes antitesttel rendelkező betegeknél több reakció jelentkezett az injekcióbeadás helyén.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás esetén szupportív kezelést ellátást kell biztosítani, ideértve az egészségügyi szakemberrel való konzultációt, és a beteg klinikai állapotának szoros ellenőrzését.

A thrombocytaszámot és a vesefunkciót rendszeresen ellenőrizni kell.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Az idegrendszer egyéb gyógyszerei, ATC-kód: N07XX15

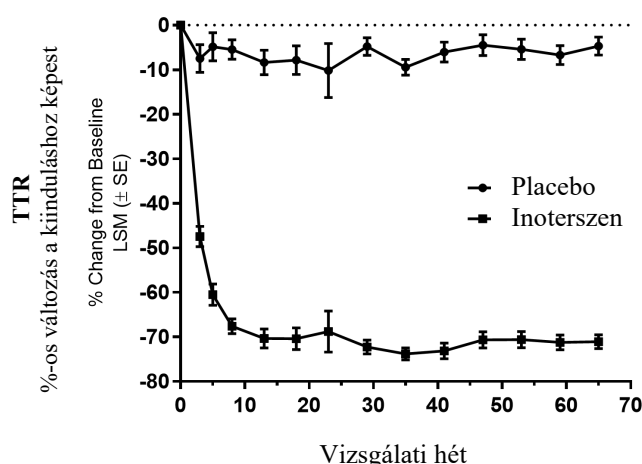
Hatásmechanizmus

Az inoterszen a humán transthyretin (TTR) termelés 2'-O-2-metoxi-etil (2'-MOE) foszforotioát antiszensz oligonukleotid (ASO) gátlója. Az inoterszen TTR messenger-RNS-hez (mRNS) való szelektív kötődése a mutáns és vad típusú (normál) TTR mRNS lebontásához vezet. Ez megakadályozza a TTR fehérje szintézisét a májban, ami a máj által kiválasztott, keringésbe jutó, mutáns és vad típusú TTR fehérjék szintjének jelentős csökkenéséhez vezet.

A TTR az A-vitamin fő hordozójának, a retinolkötő fehérje 4-nek (RBP4) a hordozó proteinje. Ezért a TTR plazmaszintek csökkenése várhatóan a plazmaretinolszintek normálérték alsó határa alá történő csökkenéséhez vezet.

Farmakodinámiás hatások

A „II/III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat az ISIS 420915 hatásosságának és biztonságosságának értékelésére familiáris amyloid polyneuropathiában szenvedő betegeknél” című pivotális vizsgálatban (NEURO-TTR) az inoterszen kezelési csoportban a keringő TTR-szintek masszív csökkenését figyelték meg a teljes 15 hónapos kezelési időszak alatt. A szérumban TTR-szint kiindulási értékhez viszonyított átlagos százalékos változása a 68,41% és 74,03% közötti tartományban mozgott (medián tartomány: 74,64–78,98%) a 13. és a 65. hét között (1. ábra). A placebocsoportban az átlagos TTR-koncentráció a szérumban 8,50%-kal csökkent a 3. héten, majd többé-kevésbé állandó maradt a teljes kezelési időszak alatt.



Transztiretin (TTR)
Legkisebb négyzetek átlaga (LSM)
Standard hiba (SE)

1. ábra: A szérumban TTR időbeni százalékos változása a kiindulási értékhez viszonyítva (LSM = legkisebb négyzetek átlaga)

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A multicentrikus, kettős vak, placebokontrollos NEURO-TTR klinikai vizsgálatba 172, polyneuropathiával járó, örökletes transthyretin amyloidosisban (hATTR-PN) szenvedő, kezelt beteget vontak be. A hATTR-PN-betegségnek 3 stádiumát különböztetik meg: i) az 1. stádiumban a betegeknek segítség nélkül tudnak járni, ii) a 2. stádiumban a betegek csak segítséggel tudnak járni, és iii) a 3. stádiumban a betegek kerekesszékekhez kötöttek. A pivotális NEURO-TTR klinikai vizsgálatba olyan 1. és 2. stádiumú hATTR-PN betegségben szenvedő betegeket vontak be, akiknél a neuropathiás károsodási pontszám (Neuropathy Impairment Score, NIS) értéke ≥ 10 és ≤ 130 volt. A vizsgálatban egyetlen

subcutan injekció formájában hetente egyszer alkalmazott 284 mg inoterszen hatását mérték fel a 65 hetes kezelési időszakban. A betegeket 2:1 arányban randomizálták az inoterszen-, illetve a placebocsoportba. Az elsődleges hatásossági végpontok a következők voltak: a módosított neuropathiás károsodási pontszám (Neuropathy Impairment Score) + 7 teszt (mNIS+7) kompozit pontszámának kiindulástól a 66. hétig mért változása, illetve a Norfolk-féle életminőség – diabeteses neuropathia (Quality of Life – Diabetic Neuropathy, QoL-DN) kérdőívben elért teljes pontszám. A betegeket a betegségstádium (1. stádium vagy 2. stádium), a TTR-mutációk (V30M- vagy nem V30M- típusú mutáció) és a megelőző tafamidisz- vagy difluniszal-kezelés (igen vagy nem) szerint csoportosították. A kiindulási demográfiai adatokat és betegségjellemzőket a 3. táblázatban lettek összefoglalva.

3. táblázat: Kiindulási demográfiai adatok

	Placebo (N = 60)	Inoterszen (N = 112)
Életkor (év), átlag (SD)	59,5 (14,05)	59,0 (12,53)
65 éves és idősebb, n (%)	26 (43,3)	48 (42,9)
Férfi, n (%)	41 (68,3)	77 (68,8)
mNIS+7, átlag (SD)	74,75 (39,003)	79,16 (36,958)
Norfolk QoL-DN, átlag (SD)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Betegségstádium, n (%)		
1. stádium	42 (70,0)	74 (66,1)
2. stádium	18 (30,0)	38 (33,9)
V30M TTR mutáció ¹ , n (%)		
Igen	33 (55,0)	56 (50,0)
Nem	27 (45,0)	56 (50,0)
Korábbi tafamidisz- vagy difluszinal-kezelés ¹ , n (%)		
Igen	36 (60,0)	63 (56,3)
Nem	24 (40,0)	49 (43,8)
hATTR-CM ² , n (%)	33 (55,0)	75 (66,4)
hATTR-PN-betegség időtartama ³ (hónap) átlag (SD)	64,0 (52,34)	63,9 (53,16)
hATTR-CM-betegség időtartama ³ (hónap) átlag (SD)	34,1 (29,33)	44,7 (58,00)

¹ A klinikai adatbázis alapján

² Meghatározás: a vizsgálatba történő belépéskor, cardiomyopathiával társuló veleszületett transthyretin amyloidosis (hATTR-CM) diagnózissal vagy (ismert tartós hypertonia kórelőzmény nélkül kialakult) 1,3 cm-nél vastagabb kamra falvastagsággal rendelkező összes beteg

³ A tünetek megjelenése és a Beleegyező nyilatkozat aláírásának dátuma között eltelt idő

mNIS: módosított neuropathiás károsodási pontszám

QoL-DN: életminőség – diabeteses neuropathia

hATTR-PN: polyneuropathiával járó, örökletes transthyretin amyloidosis

SD: standard eltérés

Mindkét elsődleges végpont (mNIS+7 és Norfolk QoL-DN) esetében a kiinduláshoz viszonyított változások statisztikailag szignifikáns előnyöket mutattak az inoterszen-kezelés javára a 66. héten (4. táblázat). A 66. héten kapott, a különféle betegségjellemzőkkel [TTR mutáció (V30M, nem V30M)], a betegségstádiumokkal (1. stádium, 2. stádium), a megelőző tafamidisz- vagy difluniszal-kezeléssel (igen, nem), a hATTR-CM jelenlétével (igen, nem) kapcsolatos eredmények statisztikailag szignifikáns előnyöket igazoltak az összes alcsoport esetében az mNIS+7 kompozit pontszám alapján, illetve egy alcsoport (CM-Echo csoport; $p = 0,067$) kivételével az összes alcsoportban a Norfolk QoL-DN teljes pontszám alapján (5. táblázat). Ezen túlmenően az mNIS+7 egyes komponenseire és a Norfolk QoL-DN kompozitpontszámok egyes doménjeire vonatkozó eredmények összhangban voltak az elsődleges végpont elemzéssel, előnyös kedvező hatást igazolva a motoros, szenzoros és vegetatív neuropathiák tekintetében (2. ábra).

4. táblázat: Elsődleges végpontok (mNIS+7 és Norfolk QoL-DN) elemzése

	mNIS+7		Norfolk-QOL-DN	
	Placebo (N = 60)	Inoterszen (N = 112)	Placebo (N = 60)	Inoterszen (N = 112)
Kiindulás n Átlag (SD)	60 74,75 (39,003)	112 79,165 (36,958)	59 48,68 (26,746)	111 48,22 (27,503)
Változás a 66. héten n LSM (SE) 95%-os CI Különbség az LSM tekintetében (Tegsedi – Placebo) 95%-os CI <i>p</i> -érték	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

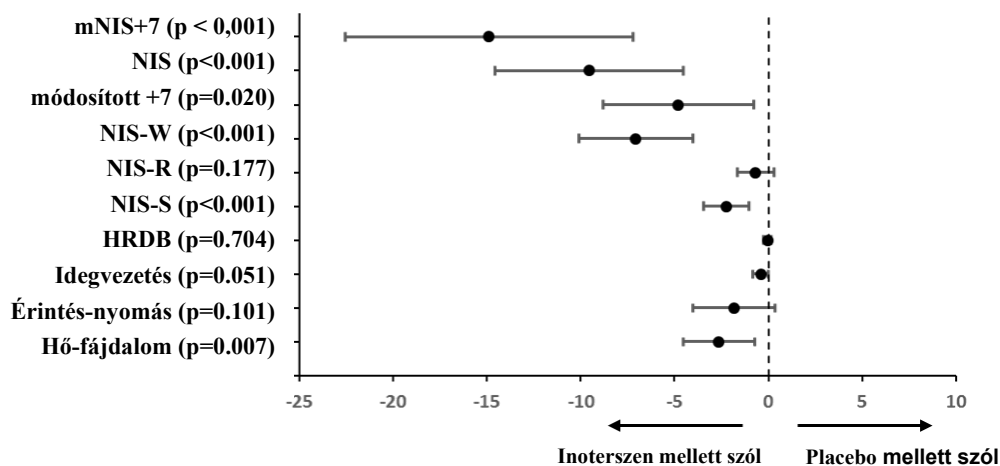
QoL-DN: életminőség – diabeteses neuropathia

SD: standard eltérés

LSM: legkisebb négyzetek átlaga

5. táblázat: Az mNIS+7 és a Norfolk QoL-DN alcsoport elemzése

	mNIS+7			Norfolk QoL-DN		
Alcsoport		Változás a kiinduláshoz viszonyítva inoterszen – placebo			Változás a kiinduláshoz viszonyítva inoterszen – placebo	
Alcsoport	n (placebo, inoterszen)	LSM különbség (SE)		n (placebo, inoterszen)	LSM különbség (SE)	
66. hét						
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. stádiumú betegség	39, 74	−12,13 (3,838)	$p = 0,002$	38, 73	−8,44 (3,706)	$p = 0,023$
2. stádiumú betegség	21, 38	−24,79 (5,601)	$p < 0,001$	21, 38	−11,23 (5,271)	$p = 0,033$
Stabilizátorok korábbi alkalmazása	33, 61	−18,04 (4,591)	$p < 0,001$	32, 60	−9,26 (4,060)	$p = 0,022$
Még nem kapott kezelést	27, 51	−14,87 (4,377)	$p < 0,001$	27, 51	−10,21 (4,659)	$p = 0,028$
CM-Echo csoport	33, 75	−14,94 (4,083)	$p < 0,001$	33, 75	−7,47 (4,075)	$p = 0,067$
Nincs CM-Echo csoport	27, 37	−18,79 (5.197)	$p < 0,001$	26, 36	−11,67 (4.213)	$p = 0,006$



Az LSM eltérései a kiinduláshoz viszonyított változás tekintetében a 66. héten
Inoterszen-placebo hatásméret, 95%-os CI

LSM: legkisebb négyzetek átlaga

QoL-DN: életminőség – diabeteses neuropathia

mNIS: módosított neuropathiás károsodási pontszám

NIS-W - a gyengeség alpontszáma

NIS-R - az izomnyújtási reflexek alpontszáma

NIS-S - a klinikai érzékelés alpontszáma

HRDB: szívfrekvencia mélylégzés közben

2. ábra: A legkisebb négyzetek átlagának (LSM) kiindulási értékhez viszonyított változásának eltérései a kezelési csoportok között az mNIS+7 és a komponensek tekintetében

Az mNIS+7, a kiinduláshoz viszonyított 0 pontos és 30 pontos emelkedési tartományban mozgó küszöbértékek felhasználásával (a biztonságossági csoporttal) végzett reszponderelemzése során kimutatták, hogy az inoterszen csoportban körülbelül 2-szer nagyobb volt a válaszarány, mint a placebo csoportban minden egyes vizsgált küszöbérték esetében, ami következetes terápiás válaszra utalt. A reszponder meghatározása: olyan vizsgálati alany, akinél a vizsgálat megkezdésétől számítva a küszöbértékkel egyenlő vagy annál kisebb változás következett be. Azokat a betegeket, akik idő előtt befejezték a kezelést (függetlenül attól, hogy ennek mi volt az oka), vagy hiányoznak a 66. heti adataik, non reszpondereknek tekintik. Az inoterszennek kedvező statisztikai szignifikanciáját igazoltak minden 0-pontos változást meghaladó küszöbérték esetében.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Tegsedi vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől transthyretin amyloidosisban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Subcutan alkalmazást követően az inoterszen gyorsan, dózisfüggő módon felszívódik a szisztémás keringésbe. Az inoterszen a maximális plazmakoncentrációt (C_{max}) jellemzően 2-4 óra alatt (medián érték) érte el.

Eloszlás

Az inoterszen erősen kötődik a humán plazmaproteinekhez (> 94%). A kötött frakció nem függ a koncentrációtól. A hATTR-ben szenvedő betegeknél, dinamikus egyensúlyi állapotban az inoterszen látszólagos eloszlási térfogata 293 l. A nagy eloszlási térfogat arra utal, hogy subcutan beadást követően az inoterszen kiterjedten eloszlik a szövetekben.

Biotranszformáció

Az inoterszen nem szubsztrátja a CYP450 anyagcserének, a szövetekben endonukleázok hatására metabolizálódik, ami rövidebb inaktív oligonukleotidok kialakulásához vezet, amelyek exonukleázok által támogatott további metabolizáció szubsztrátjai. A túlsúlyban lévő keringő komponens a változatlan formájú inoterszen.

Elimináció

Az inoterszen eliminációja szöveti metabolizmussal és a vizelettel történő kiválasztással történik. Embereknél az inoterszen és rövidebb oligonukleotid metabolitjai egyaránt a vizelettel választódnak ki. Az anya hatóanyag vizelethől történő visszanyerése korlátozott, az adagolást követő 24 órán belül kevesebb mint 1%. Subcutan alkalmazást követően az inoterszen eliminációs felezési ideje körülbelül 1 hónap.

Különleges betegcsoportok

A populációs farmakokinetikai analízis szerint az életkornak, a testtömegnek, a nemnek és a rasszbeli hovatartozásnak nincs klinikailag releváns hatása az inoterszen-expozícióra. Egyes esetekben a végleges vizsgálatok korlátozottak voltak, mivel a kovariánsokat az általánosan alacsony számok korlátozták.

Idősek

Összességében nem voltak megfigyelhetők farmakokinetikai különbségek az idős betegek és a többi felnőtt között.

Vesekárosodás

A populációs farmakokinetikai analízis arra utal, hogy az enyhe és közepesen súlyos fokú vesekárosodásnak nincs klinikailag releváns hatása az inoterszen szisztémás expozíciójára. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatosan nem állnak rendelkezésre adatok.

Májkárosodás

Az inoterszen farmakokinetikáját májkárosodásban szenvedő betegeknél még nem vizsgálták. Az inoterszen nem a májban történő anyagcsere útján ürül ki elsősorban, nem szubsztrátja a CYP450-oxidációnak, és nukleázok metabolizálják széles körben az összes szövetben, ahol eloszlik. Ezért a gyógyszer farmakokinetikáját az enyhe és közepesen súlyos májkárosodás elvileg nem módosíthatja.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Toxikológia

Egerekkel, patkányokkal és majmokkal végzett krónikus toxicitási vizsgálatok során csökkent thrombocytaszámot figyeltek meg az ajánlott terápiás inoterszen dóziséknál, a humán AUC 1,4–2-szeres értéke mellett. Egyes majmokban a thrombocytaszám nagyfokú csökkenését figyelték meg fokozott vérzékenység vagy véraláfutásokra való hajlammal összefüggésben. A kezelés leállításakor a thrombocytaszám visszatért a normálértékre, az inoterszen-kezelés folytatásakor azonban még alacsonyabb szintre csökkent. Ez immunológiai mechanizmusra utal.

Az inoterszen kiterjedt és tartós felvételét figyelték meg az összes vizsgált állatfajnál, a különböző szervek különböző sejttypusaiban (ideértve a monocytákat/macrophagokat, a proximális vesetubulusok epitheliumát, a máj Kupffer-sejteit és a nyirokcsomókban, valamint az injekcióbeadás helyén keletkező hisztiociták sejtinfiltrátumokat). Patkányoknál az inoterszen felhalmozódásához a vesékben proteinuria társult a humán AUC 13,4-szeres értéke mellett, az ajánlott terápiás inoterszen dóziséknál. Ezenkívül egereknél és patkányoknál a lymphocyták kiürülése miatt bekövetkezett thymustömeg-csökkenést figyelték meg. Majmokban több szervben is észleltek perivascularis lymphohistiocyták infiltrációt. Ezek a proinflammatorikus szervezváltozások különféle citokinek/kemokinek plazmaszintjének emelkedésével társultak, és az összes vizsgált állatfajnál az ajánlott terápiás dóziséknál, a humán AUC 1,4-6,6-szoros értéke mellett figyelték meg őket.

Genotoxicitás/karcinogenitás

Az inoterszen nem rendelkezik *in vitro* és *in vivo* genotoxikus potenciállal, és transzgenikus rasH2 egereknél nem volt karcinogén.

Az inoterszen Sprague-Dawley patkányoknál, legfeljebb 94 hétig, 0,5, 2 és 6 mg/ttkg/hét dózisokban történő subcutan alkalmazásakor subcutan pleiomorf fibrosarcoma és (monomorf típusú) subcutan fibrosarcoma dózisfüggő előfordulását figyelték meg a 2 és 6 mg/ttkg/hét dózisok mellett az injekcióbeadás helyén vagy az injekcióbeadás régiójában. Ezeknek az eredményeknek az emberekre vonatkozó relevanciáját alacsonynak tekintik.

Reproduktív toxicitás

Egereknél és nyulaknál nem mutattak ki a termékenységre, az embriofoetalis vagy postnatalis fejlődésre kifejtett hatást az ajánlott maximális humán dózis körülbelül 3-szorosának megfelelő dózis mellett. Egereknél az inoterszen kis mértékben választódott ki az anyatejbe. Az inoterszen azonban farmakológiaiailag nem aktív egereknél és nyulaknál. Következésképpen ezekben a vizsgálatokban csupán az inoterszen kémiaiával kapcsolatos hatásokat lehetett tanulmányozni. Mindemellett, egérspecifikus inoterszen analóggal (amely ~60%-ban gátolta – sőt egyéni esetekben, akár 90%-kal csökkentette – a TTR mRNS expresszióját) végzett vizsgálatokban sem figyelték meg az egereknél az embriofoetalis fejlődésre kifejtett hatást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

injekcióhoz való víz
sósav (a pH beállításához)
nátrium-hidroxid (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

A Tegsedi legfeljebb 6 hétig tárolható hűtés nélkül 30 °C alatti hőmérsékleten. Hulladékként kell kezelni, ha 6 héten belül nem használják fel.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1,5 ml oldat átlátszó, I-es típusú üvegből készült előretöltött fecskendőben.

Tálca lehúzható fedéllel.

1 vagy 4 db előretöltött fecskendőt tartalmazó kiszerelés. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Tegsedi-t alkalmazás előtt meg kell tekinteni. Az oldatnak átlátszónak és színtelennek vagy halványsárgának kell lennie. Ha az oldat zavaros vagy látható részecskéket tartalmaz, a fecskendő tartalmát tilos befecskendezni.

Minden előretöltött fecskendőt csak egyszer szabad felhasználni, ami után éles tárgyak hulladékkezelésére szolgáló tartályba kell helyezni, ártalmatlanítás céljából.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AkceaTherapeutics Ireland Ltd
St. James House,
72 Adelaide Road, Dublin 2

D02 Y017, Írország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1296/001

EU/1/18/1296/002

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. július 6.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. március 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Ionis Ireland Ltd
St. James House,
72 Adelaide Road, Dublin 2
D02 Y017, Írország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések

A Tegsedi egyes tagállamokban történő forgalomba hozatala előtt forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyetértésre kell jutnia a nemzeti illetékes hatósággal az oktatási anyagok tartalmát és formátumát illetően, ideértve a kommunikációs eszközöket, a terjesztési módokat és a program minden más aspektusát.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden tagállamban, ahol a Tegsedi forgalomba kerül, minden olyan beteg, akinél várhatóan alkalmazzák a készítményt, kapjon egy (pénztárca méretű) betegfigyelmeztető kártyát, melynek célja az azonosított kockázatok (thrombocytopenia, glomerulonephritis, hepatotoxicitás), az A-vitamin hiánya miatt kialakuló fontos

lehetséges kockázat, az ocularis toxicitás, valamint a májátültetés utáni kilökődési reakció megelőzése és/vagy minimálisra csökkentése, továbbá, hogy emlékeztesse a beteget:

- arra, hogy a kártyát mindig tartsa magánál a kezelés ideje alatt, továbbá a kezelés megszakítása után legfeljebb 8 hétig;
- a thrombocytopenia, a glomerulonephritis, a hepatotoxicitás, az A-vitamin-hiány miatt kialakuló ocularis toxicitás, valamint a májátültetés utáni kilökődési reakció objektív és szubjektív tüneteire, kiemelve azt, hogy ezek a tünetek súlyosak vagy akár életveszélyesek is lehetnek, és felhívva a beteg figyelmét arra, hogy azonnal fel kell hívnia kezelőorvosát, vagy jelentkeznie kell a sürgősségi osztályon, ha ilyen tüneteket tapasztal;
- hogy menjen el minden vér- és vizeletvizsgálatra, amit a kezelőorvosa előírt számára;
- tartsa magánál az általa szedett összes gyógyszer listáját, arra az esetre, ha egészségügyi szakemberhez fordulna.

A kezelőorvos elérhetőségeinek feltüntetésére és a bejelentési célú telefonhívásra irányuló felszólításon kívül a betegkártyán:

- figyelmeztetni kell az egészségügyi szakembereket, hogy a beteg Tegsedi-t szed, továbbá fel kell tüntetni a készítmény javallatait és a fontosabb biztonságossági aggályokat;
- fel kell hívni az egészségügyi szakemberek figyelmét arra, hogy a thrombocytopenia és a glomerulonephritis kockázata miatt a beteg thrombocytaszámát az inoterszen-kezelés teljes időtartama alatt legalább 2 hetente, a vizelet fehérje-kreatinin arányát és a becsült glomeruláris filtrációs rátát pedig legalább 3 havonta ellenőrizni kell, illetve klinikailag indokolt esetben gyakrabban, a körelőzményben szereplő krónikus vesebetegség és/vagy renalis amyloidosis alapján;
- fel kell hívni az egészségügyi szakemberek figyelmét, hogy amennyiben a thrombocytaszám $25 \times 10^9/l$ alá csökken, a Tegsedi-kezelést véglegesen abba kell hagyni, és kortikoszteroid-kezelést ajánlott alkalmazni;
- fel kell hívni az egészségügyi szakemberek figyelmét, hogy a kezelés abbahagyását követően 8 héten át rendszeresen ellenőrizni kell a vérlemezkesszámot, a vizelet fehérje-kreatinin-arányát és az eGFR-értéket;
- fel kell hívni az egészségügyi szakemberek figyelmét, hogy amennyiben beigazolódik a glomerulonephritis diagnózisa, a Tegsedi-kezelést véglegesen meg kell szakítani, és meg kell fontolni az immunszuppresszív kezelés korai elkezdését;
- fel kell hívni az egészségügyi szakemberek figyelmét, hogy a Tegsedi alkalmazása ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. A Tegsedi-kezelés megkezdése előtt a májfunkciót értékelni kell. Azonnali klinikai értékelést és májfunkciós teszteket kell végezni lehetőleg 72 órán belül azoknál a betegeknél, akik olyan tünetekről számolnak be, amelyek májkárosodásra utalhatnak. A klinikai és májfunkciós értékelés elvégzéséig megfontolandó az adagolás felfüggesztése;
- fel kell hívni az egészségügyi szakemberek figyelmét, hogy gyógyszer indukálta májkárosodás esetén a Tegsedi-kezelést véglegesen le kell állítani;
- fel kell hívni az egészségügyi szakemberek figyelmét, hogy a májkárosodás felismerése érdekében a májenzimeket a Tegsedi-kezelés megkezdése után 4 hónappal, azután pedig évente, illetve klinikailag indokolt esetben gyakrabban kell mérni. Májtranszplantált betegek esetében a Tegsedi-kezelés ideje alatt figyelni kell, hogy nem lépnek-e fel náluk a májátültetés utáni kilökődési reakció jelei vagy tünetei. Ezeknél a betegeknél a májfunkciós vizsgálatokat havonta kell elvégezni;
- fel kell hívni az egészségügyi szakemberek figyelmét, hogy ha a betegnél A-vitamin-hiányra utaló ocularis tünetek lépnek fel, ajánlatos a beteget szemészeti kivizsgálásra utalni;
- fel kell hívni az egészségügyi szakemberek figyelmét, hogy ha egy betegnél a kezelés ideje alatt májátültetés utáni kilökődési reakció lép fel, fontolóra kell venni a Tegsedi-kezelés abbahagyását.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tegsedi 284 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
inoterszen

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

189 mg inoterszent tartalmaz (nátriumsó formájában) milliliterenként.
284 mg inoterszen (nátriumsó formájában) előretöltött 1,5 ml oldatban, fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További összetevők: sósav, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció
1 előretöltött fecskendő
4 előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan alkalmazás.
Kizárólag egyszeri használatra
Ezt emelje fel, és húzza meg a felnyitáshoz.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

Miután kiadták a betegnek, 6 hétig tárolható 30 °C alatt. Ki kell dobni, ha nem használják fel.

Az eredeti csomagolásban tárolandó a fénytől való védelem érdekében.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AkceaTherapeutics Ireland Ltd
St. James House,
72 Adelaide Road, Dublin 2
D02 Y017, Írország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1296/001

EU/1/18/1296/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Tegsedi

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK
A TÁLCA LEHÚZHATÓ FEDELE**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tegsedí 284 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
inoterszen

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Akcea Therapeutics

3. LEJÁRATI IDŐ

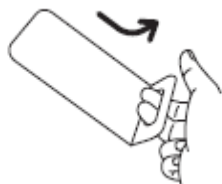
Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

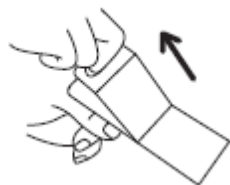
Gy.sz.

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Subcutan alkalmazás



1. Hajlítsa meg és pattintsa fel



2. Húzza meg a felnyitáshoz

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Tegsedi 284 mg injekció
inoterszen
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Tegsedi 284 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben inoterszen

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tegsedi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tegsedi alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Tegsedi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tegsedi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tegsedi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tegsedi az inoterszen nevű hatóanyagot tartalmazza. Az inoterszen az örökletes transztiretin amiloidózisban szenvedő felnőtt betegek kezelésére használatos. Az örökletes transztiretin amiloidózis egy genetikai betegség, amely a transztiretinnek nevezett kisméretű fehérjérostok felhalmozódásához vezet a szervezetben, ami miatt azok nem tudnak megfelelően működni. A Tegsedi-t akkor alkalmazzák, ha a betegség polineuropátiás (idegkárosodási) tüneteket okoz.

Az inoterszen egy antiszensz oligonukleotid gátlónak nevezett gyógyszerfajta. Csökkenti a transztiretin termelését a májban, és ezáltal csökkenti a transztiretin-lerakódás kockázatát a szervezetben, és így a tünetek megjelenését.

2. Tudnivalók a Tegsedi alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Tegsedi-t, ha:

- allergiás az inoterszenre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- a laboratóriumi vizsgálatok szerint Önnek rendkívül alacsony a vérlemezkeszáma (ezek a vérben lévő alakos elemek egymáshoz tapadnak, ami elősegíti a vér alvadását).
- a vesefunkciós vizsgálatok, illetve a vizeletben lévő fehérje súlyos veseproblémákra utalnak.
- az Ön májfunkciója nagyon rossz (májkárosodása van).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tegsedi-kezelés kezdése előtt kezelőorvosa meghatározza az Ön vérképét, megvizsgálja a máj- és vesefunkcióját, valamint az A-vitamin- és a vizeletfehérje-szintet. Továbbá tesztet végezhetnek Önél, hogy megbizonyosodjanak a negatív terhességi eredményről. Hacsak orvosa kifejezetten nem tanácsolja, Ön csak akkor kaphat Tegsedi-kezelést, ha a fenti összes eredmény szintje elfogadható, és a terhességi teszt eredménye negatív. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja ezeket az értékeket a kezelés alatt.

Fontos, hogy a Tegsedi alkalmazása alatt rendszeresen elvégezzék Önnél ezeket a vér- és vizeletvizsgálatokat.

Trombocitopénia

A Tegsedi csökkentheti a vérárvadásért felelős alakos elemek (vérlemezkék) szintjét, ami a Tegsedi-kezelés alatt bármikor trombocitopéniának (vérlemezkeszám-csökkenés) nevezett állapothoz vezethet (lásd 4. pont). Ha nincs elegendő vérlemezke a vérben, mint például trombocitopénia esetében, előfordulhat, hogy a vére nem alvad meg elég gyorsan a vérzés elállításához. Ez vérálfutásokhoz, illetve súlyosabb problémákhoz, így például túlzott mértékű vérzéshez és belső vérzéshez vezethet. A Tegsedi-kezelés előtt, valamint a kezelés teljes időtartama alatt rendszeresen, kezelőorvosa ellenőrizni fogja a vérlemezkeszámot az Ön vérben. Fontos, hogy amíg a Tegsedi-t alkalmazza, rendszeresen elvégeztesse ezeket a vérvizsgálatokat, mert alacsony vérlemezkeszám esetén fennáll a súlyos vérzés kockázata. Ha abbahagyja a Tegsedi szedését, a vérlemezkeszámot 8 hétig ellenőrzik a kezelés megszakítása után.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha megmagyarázhatatlan vérálfutásai vagy apró vörös foltokból álló kiütései (úgynevezett petechiái) vannak a bőrén, a vérzés nem áll el vagy vér szivárog a bőrét érintő vágott sérülésekből, íny- vagy orrvérzése van, vér van a vizeletében vagy székletében, vagy bevérzett a szeme fehérje. Kérjen azonnali segítséget, ha tarkótáji merevséget vagy szokatlan és erős fejfájást tapasztal, mivel ezeket a tüneteket agyvérzés is okozhatja.

Glomerulonefritisz/veseproblémák

A glomerulonefritisz (vesegyulladás) a veséket érintő betegség, amely során a vesék nem működnek megfelelően a gyulladás és vesekárosodás miatt. Egyes inoterszennel kezelt betegeknél kialakult ez a betegség. A glomerulonefritisz tünetei: habos vizelet, a vizelet rózsaszínes vagy barna elszíneződése, vér a vizeletben, és a normálisnál kevesebb vizelet ürítése.

Egyes inoterszennel kezelt betegek vesefunkciója romlott anélkül, hogy glomerulonefritiszüket lett volna. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön vesefunkcióját a Tegsedi-kezelés előtt, valamint a kezelés alatt. Fontos, hogy amíg a Tegsedi-t alkalmazza, rendszeresen elvégeztesse ezeket a vérvizsgálatokat a vesét érintő problémák kialakulásának kockázata miatt. Ha abbahagyja a Tegsedi szedését, a vesefunkcióját 8 hétig ellenőrzik a kezelés megszakítása után. Ha Önnek glomerulonefritisze alakul ki, kezelőorvosa kezelni fogja azt.

A-vitamin-hiány

A Tegsedi csökkentheti az A-vitamin- (más néven retinol-) szinteket az Ön szervezetében. Kezelőorvosa megméri ezeket a szinteket, és ha már eleve alacsonyak, korrigálni fogja azokat, illetve minden ezzel kapcsolatos tünetet, mielőtt elkezdené Önnél a Tegsedi-kezelést. Az alacsony A-vitamin-szint tünetei közé tartozik:

- a szemszárazság, a rossz látás, az éjszakai látás csökkenése, a homályos vagy ködös látás

Ha a Tegsedi alkalmazása alatt a látásával vagy a szemével kapcsolatos bármilyen problémája lenne, beszéljen kezelőorvosával. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa szemészhez küldi vizsgálatra, ha szükséges.

Kezelőorvosa napi A-vitamin-pótlást javasol Önnek a Tegsedi-kezelés alatt.

Az A-vitamin-többlet és -hiány egyaránt károsíthatja magzata fejlődését. Ezért a fogamzóképes korú nők esetében ki kell zárni a terhesség lehetőségét a Tegsedi-kezelés elkezdése előtt, és hatékony fogamzásgátlási módszert kell alkalmazniuk (lásd az alábbi „Terhesség és szoptatás” című részt).

Ha Ön terhességet tervez, abba kell hagynia az inoterszen és az A-vitamin alkalmazását, és biztosítani kell, hogy az A-vitamin-szint visszaálljon a normális értékre, még a fogamzás előtt.

Nem tervezett terhesség esetén abba kell hagynia az inoterszen alkalmazását. A Tegsedi hosszan tartó hatása miatt azonban az alacsony A-vitamin-szint hosszú ideig fennállhat. Nem ismert, hogy a napi 3000 NE adaggal folytatott A-vitamin-pótlás károsítja-e a magzatot a terhesség első trimeszterében, de ezt

az adagot semmiképp nem szabad túllépni. Az A-vitamin-pótlást folytatni kell a terhesség második és harmadik trimeszterében, ha az A-vitamin-szintje nem tért még vissza a normálértékre, tekintettel az A-vitamin-hiány harmadik trimeszterben fennálló fokozott kockázatára.

Májkárosodás és monitorozás

A Tegsedi súlyos májműködési zavarokat okozhat. Az inoterszen-kezelés elkezdése előtt vérvizsgálatot kell végezni Önnél, hogy ellenőrizzék, hogy a mája megfelelően működik-e. A gyógyszer szedése során is rendszeresen szüksége lesz ezekre a vérvizsgálatokra. Fontos, hogy a Tegsedi-kezelés alatt rendszeresen elvégezzék Önnél ezeket a vérvizsgálatokat.

Májátültetés utáni kilökődési reakció

Tájékoztassa kezelőorvosát a Tegsedi alkalmazásának elindítása előtt, ha Ön előzőleg májátültetésen esett át. Jelentettek májátültetés utáni kilökődési reakciót Tegsedi-t alkalmazó betegeknél. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja Önt a Tegsedi-vel történő kezelés alatt.

Gyermekek és serdülők

A Tegsedi nem javasolt gyermekek és 18 év alatti serdülők kezelésére.

Egyéb gyógyszerek és a Tegsedi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Fontos, hogy beszámoljon kezelőorvosának arról, ha már kezelik a következő gyógyszerek bármelyikével:

- A vérrögképződést vagy a vérlemezkeszámot csökkentő gyógyszerek, pl. acetilszalicilsav, heparin, warfarin, klopidoгрél, rivoraxaban és dabigatran.
- Bármilyen gyógyszer, amely módosíthatja a vesefunkciót vagy károsíthatja a veséket, pl. szulfonamidok (antibakteriális hatású gyógyszerek), anilidek (láz- és fájdalomcsillapításra használt szerek), aldoszteron antagonisták (vízhajtóként használatosak) és természetes opiumalkaloidák és más opioidok (fájdalom kezelésére használatosak).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Fogamzóképes korú nők

A Tegsedi csökkenti az A-vitamin-szintet az Ön szervezetében, ami veszélyezteti a normális magzatfejlődést a terhesség alatt. Nem ismert, hogy az A-vitamin-pótlás képes-e kompenzálni az A-vitamin-hiány kockázatát, amely befolyással lehet a magzata fejlődésére (lásd a fenti „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt). Ha Ön fogamzóképes korú nő, akkor hatékony fogamzásgátlási módszert kell alkalmaznia, és a Tegsedi-kezelés elkezdése előtt ki kell zárni a terhességet.

Terhesség

Nem alkalmazhatja a Tegsedi-t, ha Ön terhes, hacsak a kezelőorvosa kifejezetten ezt nem tanácsolta.

Szoptatás

Az inoterszen bekerülhet az anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Meg kell beszélnie kezelőorvosával, hogy a szoptatást vagy a Tegsedi-kezelést hagyja-e abba.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem mutatták ki, hogy a Tegsedi befolyásolná a gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Tegsedi nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz 1,5 ml-enként, azaz gyakorlatilag "nátriummentes".

3. Hogyan kell alkalmazni a Tegsedi-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Tegsedi ajánlott adagja egy 284 mg-os inoterszen adag.

Az adagokat hetente egyszer kell beadni. Minden további adagot hetente egyszer kell befecskendezni, a hét azonos napján.

Adagolás és alkalmazás

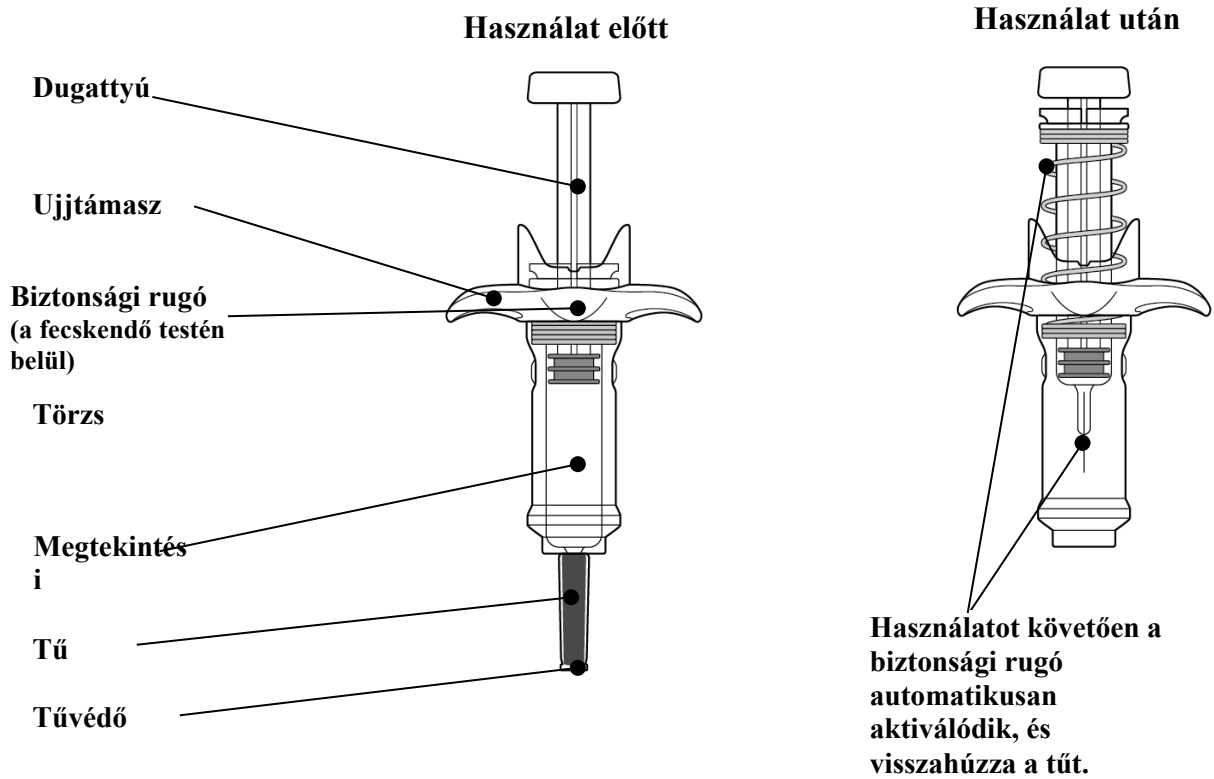
A Tegsedi kizárólag bőr alatti (szubkután) befecskendezésre alkalmazható!

Az alkalmazásra vonatkozó utasítások

Az előretöltött fecskendő használata előtt kezelőorvosa meg kell mutassa Önnek vagy gondozójának, hogy miként kell azt helyesen alkalmazni. Ha Önnek vagy gondozójának bármilyen kérdése lenne, forduljon kezelőorvosához.

Az előretöltött fecskendő használata előtt olvassa el a használati útmutatót minden alkalommal, amikor újra felírják Önnek a gyógyszert. Új információk merülhetnek fel.

Az egyes részekre vonatkozó útmutató



Az egyes előretöltött fecskendők egy adagot tartalmaznak, és kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgálnak.

FIGYELMEZTETÉSEK

Ne vegye le a tűkupakot, amíg el nem érte a jelen útmutatóban szereplő **6. lépést**, és készen nem áll a Tegsedi befecskendezésére;

Ne használjon közös fecskendőt más személlyel, és ne használja újra saját fecskendőjét sem;

Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha leejtették kemény felületre, vagy ha sérült;

Ne fagyassza le az előretöltött fecskendőt;

A fenti körülmények bármelyike esetén dobja az előretöltött fecskendőt szűrővédett (éles tárgyak hulladékkezelésére szolgáló) tartályba, és használjon új előretöltött fecskendőt.

ELŐKÉSZÜLETEK

1. Gyűjtse össze a szükséges felszerelést

- 1 előretöltött fecskendő a hűtőszekrényből
- 1 alkoholos törülköző (nincs mellékelve)
- 1 db gézlap vagy vattapamacs (nincs mellékelve)
- 1 szűrővédett (éles tárgyak hulladékkezelésére szolgáló) tartály (nincs mellékelve)

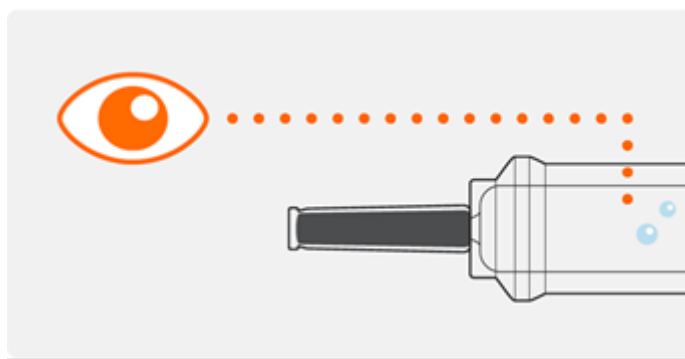
Ne fecskendezze be a gyógyszert, amíg össze nem gyűjtötte a felsorolt felszereléseket.

2. Készüljön fel az előretöltött fecskendő használatára

- Vegye ki a műanyag tálcát a dobozból, és ellenőrizze a lejárat dátumot. **Ne** alkalmazza a lejárat dátum után.
- A befecskendezés előtt hagyja 30 percig, hogy az előretöltött fecskendő elérje a szobahőmérsékletet (20 °C – 25 °C-ot). Semmilyen más módon **ne** melegítse fel az előretöltött fecskendőt. Például, **ne** melegítse mikrohullámú sütőben vagy forró vízben, vagy más hőforrások közelében.
- Az előretöltött fecskendőt a fecskendőtörzsnél fogva vegye ki a tálcából.

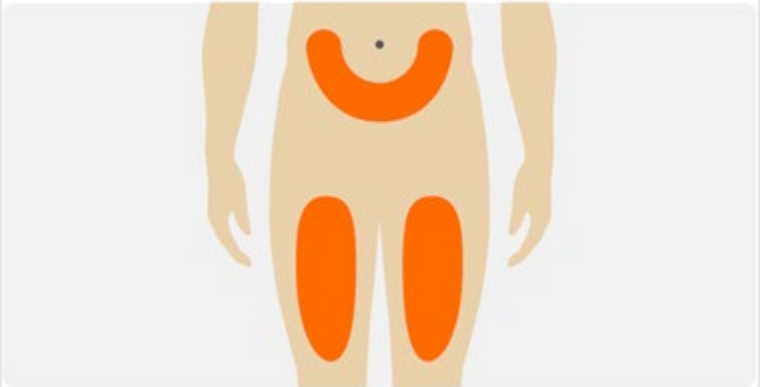
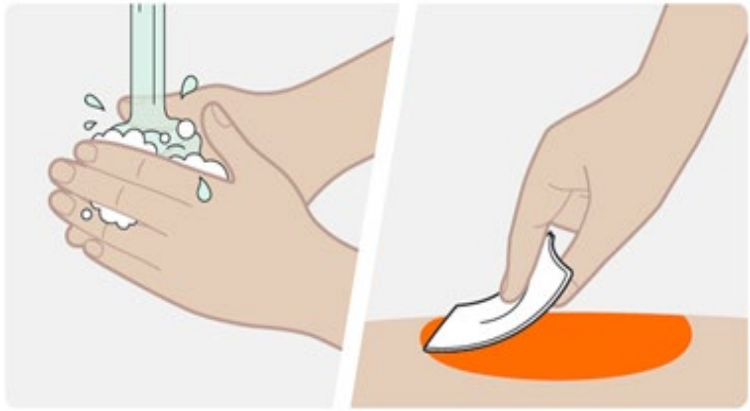
Ne mozdítsa el a dugattyút.

3. Ellenőrizze az előretöltött fecskendőben található gyógyszert



A megtekintési területen ellenőrizze, hogy az oldat átlátszó-e és színtelen vagy halványsárga. Légbuborékok rendes körülmények között előfordulhatnak az oldatban. Semmit nem kell tennie ezzel kapcsolatban.

Ne használja az oldatot, ha az zavaros, elszíneződött vagy részecskéket tartalmaz. Ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy részecskéket tartalmaz, dobja az előretöltött fecskendőt szűrővédett (éles tárgyak hulladékkezelésére szolgáló) tartályba, és használjon új előretöltött fecskendőt.

4. Válassza ki az injekció beadásának helyét 	Válasszon ki egy helyet a hasán vagy a combja elülső oldalán az injekció beadásához. Az injekció beadására alkalmas lehet még a felkar külső területe is, ha a Tegsedi-t a gondozója adja be. Ne adja be az injekciót a köldököt körülvevő 3 cm-es sáv területére. Ne adja be mindig ugyanarra a helyre az injekciót. Ne adja be az injekciót olyan helyre, ahol a bőr véraláfutásos, érzékeny, vörös vagy kemény. Ne fecskendezze be a gyógyszert tetoválások, hegek vagy sérült bőr területére. Ne adja be az injekciót ruhán keresztül.
5. Tisztítsa meg az injekció beadási helyét 	Mosson kezet szappannal és vízzel. Alkoholos törülőkendővel tisztítsa meg körkörös mozdulatokkal az injekció helyét. Hagyja a bőrt megszáradni a levegőn. Az injekció beadása előtt már ne érintse meg a területet.

BEFECSKENDEZÉS

6. Vegye le a tű kupakját.



Tartsa az előretöltött fecskendőt a törzsénél fogva úgy, hogy a tű Öntől távolodó irányba nézzen.

Egyenes vonalban húzza le a tű kupakját. Ne csavarással távolítsa el. A tű végén folyadékcepp jelenhet meg. Ez normális jelenség.

Tartsa a kezét távol a dugattyútól, nehogy véletlenül megnyomja azt, mielőtt készen állna a befecskendezésre.

Ne vegye le a tű kupakját, csak közvetlenül a befecskendezés előtt.

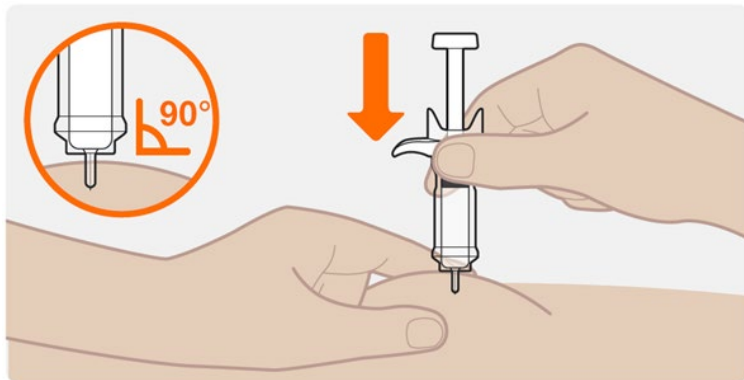
Ne húzza le a kupakot, miközben az előretöltött fecskendőt a dugattyúnál fogva tartja. Mindig a fecskendő törzsét fogja meg.

Ügyeljen rá, hogy a tű **ne** érjen hozzá semmihez.

Ne távolítsa el az előretöltött fecskendőben esetlegesen jelen lévő légbuborékokat.

Ne helyezze vissza a tűkupakot az előretöltött fecskendőre.

7. Szúrja be a tűt



Az előretöltött fecskendőt fogja az egyik kezébe.

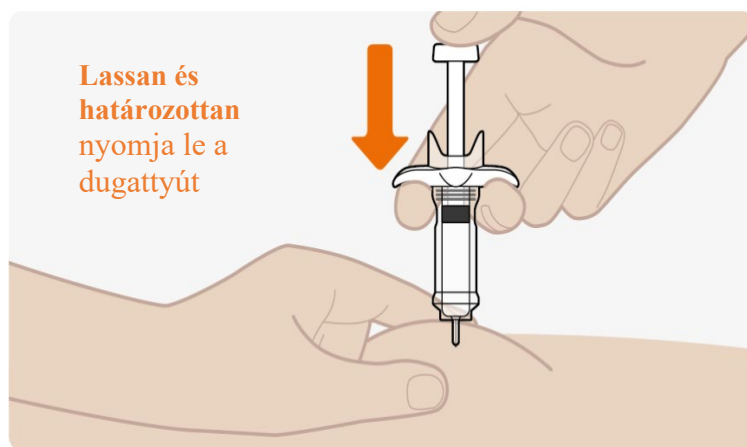
Fogja meg az injekció beadásának helye körüli bőrt az egészségügyi szakember útmutatásának megfelelően.

Az injekció beadásának helyén finoman csípje össze a bőrt, vagy adja be az injekciót a bőr összecsapása nélkül.

Lassan szúrja be teljesen a tűt a kiválasztott területre 90°-os szögben.

Ne tartsa az előretöltött fecskendőt a dugattyújánál fogva, és ne nyomja meg a dugattyút a tű beszúrásához.

8. Kezdje el a befecskendezést

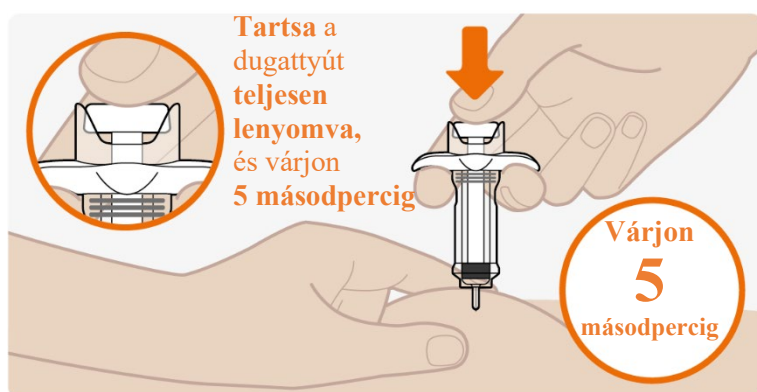


Lassan és határozottan nyomja le teljesen a dugattyút a gyógyszer befecskendezéséhez. Ügyeljen arra, hogy a tű teljesen be legyen szúrva a beadás helyén miközben befecskendezi a gyógyszert. Fontos, hogy a dugattyút teljesen lenyomja.

Az előretöltött fecskendő kattanó hangot adhat, amint lenyomja a dugattyút. Ez normális jelenség. Ez **nem** jelenti azt, hogy a befecskendezés befejeződött. A befecskendezés vége felé a dugattyút kissé merevnek érezheti. Lehet, hogy a dugattyút egy kicsit erősebben kell lenyomni, hogy biztos legyen benne, hogy ütközésig lenyomta.

Ne engedje el a dugattyút.

9. Nyomja le a dugattyút.

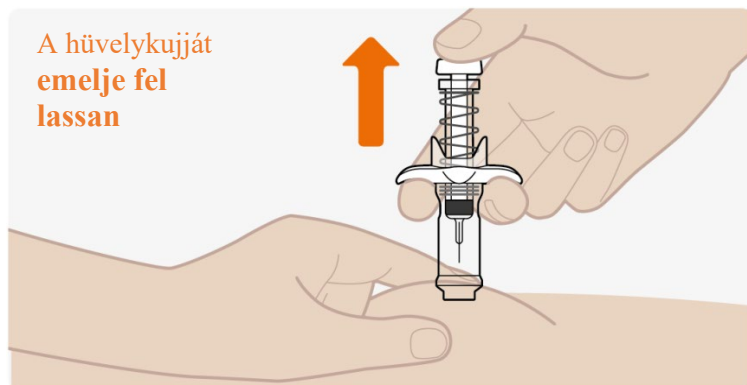


Az injekció beadásának végén nyomja le határozottan a dugattyút. Tartsa a dugattyút teljesen lenyomva, és várjon **5 másodpercig**. Ha túl gyorsan engedi el a dugattyút, elveszíthet egy keveset a gyógyszerből.

A dugattyú elkezd automatikusan emelkedni, ami azt jelzi, hogy teljesen lenyomták előtte.

Nyomja le még egyszer, ha a dugattyú nem kezd automatikusan emelkedni.

10. Fejezze be az injekció beadását



Lassan emelje fel az ujját a dugattyúról, és hagyja, hogy a biztonsági rugó automatikusan felnyomja a dugattyút. A tű ekkor biztonságosan vissza kell húzódjon az előretöltött fecskendőbe, és a biztonsági szerkezeti rugónak látszania kell a dugattyún kívül. Amikor a dugattyú megáll, az injekció beadása befejeződött. Ha a dugattyú nem emelkedik fel automatikusan, amikor felengedi a nyomást, ez azt jelenti, hogy a biztonsági rugó nem aktiválódott, ezért újra meg kell nyomnia a dugattyút, de erősebben. **Ne húzza fel kézzel a dugattyút.** Emelje fel egyenesen felfelé az egész előretöltött fecskendőt. **Ne próbálja meg visszahelyezni a kupakot a visszahúzott tűre.** **Ne dörzsölje az injekció helyét.**

ÁRTALMATLANÍTÁS ÉS ÁPOLÁS

Az előretöltött fecskendő ártalmatlanítása



A használt előretöltött fecskendőt használat után azonnal helyezze éles tárgyak hulladékkezelésére szolgáló tartályba. Ne dobja az előretöltött fecskendőt a háztartási hulladékba.

Ha az előírtnál több Tegsedi-t alkalmazott

Forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez, vagy azonnal jelentkezzen kórházi sürgősségi osztályon, még akkor is, ha nincsenek tünetei.

Ha elfelejtette alkalmazni a Tegsedi-t

Ha kimarad egy Tegsedi adag, a következő adagot mihamarabb be kell adni, kivéve, ha a következő beütemezett adag két napon belül esedékes, amely esetben a kihagyott adagot nem kell pótolni, a következő adagot pedig ütemezés szerint kell beadni.

Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Tegsedi alkalmazását

A Tegsedi alkalmazását csak kezelőorvosa utasítására hagyja abba.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Ha az alábbi mellékhatások közül bármelyiket észleli, ne alkalmazza tovább a Tegsedi-t, és haladéktalanul forduljon kezelőorvosához:

- Glomerulonefritiszre utaló tünetek (amikor a veséi nem működnek megfelelően), mint például habos vizelet, rózsaszín vagy barna színű vizelet, vér a vizeletben vagy a normális mennyiségnél kevesebb vizelet ürítése. A glomerulonefritisz az inoterszen egyik gyakori mellékhatása (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet).
- Trombocitopénia (amikor a vér nem alvad meg a vérlemezék alacsony szintje miatt) utaló tünetek, mint például: megmagyarázhatatlan véraláfutások vagy apró vörös foltokból álló kiütések (úgynevezett petekhiák) a bőrén, a vérzés nem áll el vagy vér szivárog a bőrt érintő vágott sérülésekből, íny- vagy orrvérzés, vér a vizeletben vagy székletben, szemfehérje-bevérzés. A vérlemezék alacsony szintje az inoterszen egyik nagyon gyakori mellékhatása (10 betegből több mint 1 beteget érinthet).
- Olyan tünetek, amelyek májkárosodásra utalhatnak, például a szemfehérje vagy a bőr besárgulása, vagy sötét vizelet, amihez bőrviszketés társulhat, fájdalom a has jobb felső részén, étvágytalanság, szokásosnál könnyebben kialakuló vérzés vagy véraláfutás, vagy fáradtságérzés.

Kérjen azonnali segítséget, ha tarkótáji merevséget vagy szokatlan és erős fejfájást tapasztal, mivel ezeket a tüneteket agyvérzés is okozhatja.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- A vörösvértestek számának csökkenése, ami sápadtsággal, gyengeséggel vagy légszomjjal járhat (vérszegénység)
- Fejfájás
- Hányás vagy hányinger
- Testhőmérséklet-emelkedés
- Hidegrázás
- Fájdalom, kipirulás, viszketés vagy véraláfutás az injekció beadás helyén
- A boka, a lábfej vagy az ujjak duzzanata (perifériás ödéma)

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Az eozinofiloknak nevezett fehérvérsejtek számának emelkedése a vérben (eozinofília)
- Étvágycsökkenés
- Ájulás- vagy szédülésérzés, különösen felálláskor (alacsony vérnyomás, hipotónia)
- Véraláfutás
- Vérgyülem kialakulása a szövetekben, amely erős véraláfutáshoz hasonlíthat (hematóma)
- Viszketés
- Bőrkíütés

- Rossz vesefunkcióhoz vagy veseelégtelenséghez vezető vesekárosodás
- Vér- és vizeletvizsgálati eredmények megváltozása (ez máj-, illetve vesekárosodásra utalhat)
- Influenzaszerű tünetek, például láz, fájdalmak és hidegrázás (influenzaszerű megbetegedés)
- Duzzanat vagy bőrszíneződés az injekcióbeadás helyén

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Allergiás reakció

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tegsedi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, a tálcán és az előretöltött fecskendőn feltüntetett lejárati idő („Felhasználható”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A Tegsedi legfeljebb 6 hétig tárolható hűtés nélkül 30 °C alatti hőmérsékleten. Hulladékként kell kezelni, ha hűtés nélkül tárolják, illetve 6 héten belül nem használják fel.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne használja fel ezt a gyógyszert, ha azt tapasztalja, hogy zavaros, vagy látható részecskéket tartalmaz.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tegsedi?

- A készítmény hatóanyaga az inoterszen.
- 189 mg inoterszent tartalmaz (nátriumsó formájában) milliliterenként
- 284 mg inoterszent tartalmaz (nátriumsó formájában) 1,5 ml oldatban, előretöltött fecskendőnként.
- Egyéb összetevők: injekcióhoz való víz, nátrium-hidroxid és sósav (lásd „A Tegsedi nátriumot tartalmaz” a 2. pontban).

Milyen a Tegsedi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tegsedi tiszta, színtelen vagy halványsárga oldatos injekció (pH 7,5-8,8) előretöltött fecskendőben (injekció).

A Tegsedi 1 vagy 4 előretöltött fecskendőt tartalmazó kiszerelésben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Ionis Ireland Ltd
St. James House,
72 Adelaide Road, Dublin 2
D02 Y017, Írország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.