

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tegsedi 284 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename mililitre yra 189 mg inoterseno (*inotersenum*) (inoterseno natrio druskos pavidalu). Kiekviename 1,5 ml tirpalo užpildytame švirkšte yra 284 mg inoterseno (*inotersenum*) (inoterseno natrio druskos pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija)

Skaidrus, bespalvis arba šviesiai geltonas tirpalas (pH 7,5–8,8)

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Tegsedi skirtas paveldėtąja transtiretino amiloidoze (angl. *hereditary transthyretin amyloidosis*, *hATTR*) sergančių suaugusių pacientų 1 ar 2 stadijos polineuropatijos gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir vėliau nuolat prižiūrėti gydytojas, turintis patirties paveldėtąja transtiretino amiloidoze sergančių pacientų gydyme.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 284 mg inoterseno injekcija po oda. Vaistinio preparato dozę reikia leisti vieną kartą per savaitę. Kad dozė būtų skiriama tvarkingai, pacientus reikia pamokyti atlikti injekciją tą pačią savaitės dieną.

Dozės korekcija trombocitų skaičiaus sumažėjimo atveju

Inoterseno vartojimas susijęs su trombocitų skaičiaus sumažėjimu, todėl jį vartojant gali išsivystyti trombocitopenija. Dozę reikia koreguoti atsižvelgiant į laboratorijos tyrimų duomenis kaip nurodyta toliau.

1 lentelė. Inoterseno stebėjimo ir dozavimo rekomendacijos pagal trombocitų skaičių

Trombocitų skaičius ($\times 10^9/L$)	Stebėjimų dažnis	Dozavimas
> 100	Kas 2 savaites	Toliau tęsti dozės skyrimą vieną kartą per savaitę.
Nuo ≥ 75 iki $< 100^*$	Kiekvieną savaitę	Dozės skyrimo dažnį reikia sumažinti iki 284 mg kas 2 savaites
< 75*	Du kartus per savaitę, kol tyrimo rezultatas 3 kartus iš	Dozės skyrimą reikia nutraukti, kol tyrimo rezultatas 3 kartus iš eilės bus > 100. Vėl pradėjus

Trombocitų skaičius (x10⁹/L)	Stebėjimų dažnis	Dozavimas
	eilės bus didesnis kaip 75, po to tikrinama kartą per savaitę.	gydymą dozės skyrimo dažnį reikia sumažinti iki 284 mg kas 2 savaites.
< 50 ^{‡†}	Du kartus per savaitę, kol tyrimo rezultatas 3 kartus iš eilės bus didesnis kaip 75, po to tikrinama kartą per savaitę. Reikia apsvarstyti, ar nevertėtų tikrinti dažniau, jei yra papildomų kraujavimo rizikos veiksnių.	Dozės skyrimą reikia nutraukti, kol tyrimo rezultatas 3 kartus iš eilės bus > 100. Vėl pradėjus gydymą dozės skyrimo dažnį reikia sumažinti iki 284 mg kas 2 savaites. Reikia apsvarstyti, ar nevertėtų skirti kortikosteroidų, jei yra papildomų kraujavimo rizikos veiksnių.
< 25 [†]	Kasdien, kol tyrimo rezultatas 2 kartus iš eilės bus didesnis kaip 25, po to tikrinama 2 kartus per savaitę, kol rezultatas 3 kartus iš eilės bus didesnis kaip 75. Tada stebima kartą per savaitę tol, kol stabilizuosis.	Gydymą reikia nutraukti. Rekomenduojama skirti kortikosteroidus.

* Jei vėliau atliktas testas patvirtina pradinį testo rezultatą, stebėjimo dažnis ir dozės skyrimas turi būti koreguojamas, kaip nurodyta lentelėje.

‡ Papildomi kraujavimo rizikos veiksniai yra amžius > 60 metų, krešėjimą ir trombocitų agregaciją slopinančių vaistinių preparatų vartojimas ir (arba) anksčiau stebėti stipraus kraujavimo epizodai.

† Primygtinai rekomenduojama, kad pacientui būtų skiriamas gydymas gliukokortikoidais trombocitų skaičiaus mažėjimui sustabdyti, išskyrus tuos atvejus, kai yra gydymo kortikosteroidais kontraindikacijų. Jei gydymas inotersenu nutraukiamas dėl trombocitų skaičiaus sumažėjimo iki $25 \times 10^9/l$, pacientams iš naujo pradėti gydymo negalima.

Praleistos dozės

Praleidus planuotą inoterseno dozę, ją reikia suleisti kuo greičiau, nebent planinis dozės skyrimas numatytas per artimiausias dvi dienas, šiuo atveju užmiršta dozė praleidžiama, o kita dozė leidžiama tada, kada yra numatyta pagal planą.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

65 metų ir vyresniems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas arba vidutinio sunkumo, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Inoterseną draudžiama vartoti pacientams, kurių baltymo šlapime ir kreatinino santykis (angl. *urine protein to creatinine ratio*, UPCR) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) arba apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (angl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) < 45 ml/min/1,73 m² (žr. 4.3 skyrių).

Gydymo inotersenu metu reikia stebėti UPCR ir eGFR dėl glomerulonefrito ir galimos inkstų funkcijos pablogėjimo rizikos (žr. 4.4 skyrių). Jei ūminio glomerulonefrito diagnozė patvirtinama, reikia apsvarstyti visam laikui nutraukti gydymą.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra lengvas arba vidutinio sunkumo, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Inoterseno negalima vartoti pacientams, kuriems pasireiškia sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

Pacientai, kuriems bus atliekama kepenų transplantacija

Inoterseno poveikis neištirtas pacientams, kuriems bus atliekama kepenų transplantacija. Todėl asmenims, kuriems bus atliekama kepenų transplantacija, rekomenduojama nutraukti gydymą inotersenu.

Vaikų populiacija

Inoterseno saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Leisti tik po oda. Kiekvienas užpildytas švirkštas yra skirtas naudoti tik vieną kartą.

Atliekant pirmąją injekciją, pacientui ar jį prižiūrinčiam asmeniui turi padėti tinkamą kvalifikaciją turintis sveikatos priežiūros specialistas. Pacientai ir (arba) juos prižiūrintys asmenys turi būti apmokyti atlikti Tegsedi injekcijas po oda.

Injekcijos vietos yra pilvo sritis, viršutinė šlaunies dalis arba išorinė žasto dalis. Svarbu paeiliui keisti injekcijos vietas. Injekciją žasto srityje turi atlikti kitas asmuo. Reikia vengti injekciją atlikti juosmens srityje ar kitose vietose, kurios gali būti prispaustos arba kur gali būti drabužių trintis. Tegsedi injekcijos negalima atlikti tose srityse, kuriose yra odos ligų požymių arba pažeidimų. Reikia vengti sričių, kuriose yra tatuiruotės arba randai.

Prieš atliekant injekciją užpildytą švirkštą reikia palaikyti kambario temperatūroje. Jį iš šaldytuvo reikia paimti likus mažiausiai 30 min. iki naudojimo. Kitų šildymo būdų naudoti negalima.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Trombocitų skaičius $< 100 \times 10^9/l$ prieš pradedant gydyti.

Baltymo šlapime ir kreatinino santykis ($UPCR$) $\geq 113 \text{ mg/mmol}$ (1 g/g) prieš pradedant gydyti.

Apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis ($eGFR$) $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Trombocitopenija

Inoterseno vartojimas susijęs su trombocitų skaičiaus sumažėjimu, todėl bet kada gydymo metu gali išsivystyti trombocitopenija (žr. 4.8 skyrių). Viso gydymo kurso inotersenu metu trombocitų skaičių reikia tikrinti 2 savaites, o po gydymo nutraukimo – dar 8 savaites. Tikrinimo dažnio ir inoterseno dozės skyrimo koregavimo rekomendacijos yra nurodytos 1 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams reikia paaiškinti, kad jie turi kuo greičiau praneštų gydytojui, jei atsirastų kokių nors neįprasto ar užsitęsusio kraujavimo požymių (pvz., petechijų, savaiminių kraujosruvų, junginės kraujavimo, kraujavimo iš nosies, kraujavimo iš dantenų, kraujo šlapime arba išmatose, akių baltymų kraujavimo), kaklo sustingimas ar stiprus galvos skausmas, nes šiuos simptomus gali sukelti kraujavimas smegenyse.

Ypatingo atsargumo reikia gydant senyvus pacientus, pacientus, vartojančius antitrombozinių, antitrombocitinių ar trombocitų skaičių mažinančių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių), taip pat gydant pacientus, kuriems praityje pasireiškė sunkaus kraujavimo epizodų.

Glomerulonefritas / pablogėjusi inkstų funkcija

Glomerulonefrito atvejų stebėta pacientams, kurie buvo gydomi inotersenu (žr. 4.8 skyrių). Taip pat nemažai tiriamųjų asmenų patyrė inkstų funkcijos pablogėjimą, nors glomerulonefrito požymių jiems nenustatyta (žr. 4.8 skyrių).

UPCR ir *eGFR* reikia nuolat stebėti kas 3 mėnesius arba dažniau, pagal klinikinį poreikį, atsižvelgiant į lėtinės inkstų ligos ir (arba) inkstų amiloidozės anamnezę. *UPCR* ir *eGFR* reikia nuolat stebėti 8 savaites po gydymo nutraukimo. Pacientus, kurių *UPCR* yra didesnis arba lygus dvigubai viršutinei normos ribai arba *eGFR* < 60 ml/min, ir tai yra patvirtinta pakartotinai atliktais tyrimais, kai tam nėra jokio kito paaiškinimo, reikia tikrinti kas 4 savaites.

Tuo atveju, kai *eGFR* sumažėja > 30 %, neesant kito paaiškinimo, reikia sustabdyti inoterseno skyrimą iki tolimesnio priežasties įvertinimo.

Jei *UPCR* ≥ 2 g/g (226 mg/mmol) ir tai patvirtinama atlikus tyrimą pakartotinai, inoterseno skyrimą reikia sustabdyti ir atlikti papildomus ūminio glomerulonefrito tyrimus. Inoterseno vartojimą reikia nutraukti visam laikui, jei patvirtinama ūminio glomerulonefrito diagnozė. Jei glomerulonefrito diagnozė atmetama, vaistinio preparato skyrimą galima tęsti, jei yra klinikinių indikacijų ir inkstų funkcija pagerėjo (žr. 4.3 skyrių).

Jei glomerulonefrito diagnozė patvirtinama, reikia apsvarstyti, ar reikia pradėti ankstyvą imunosupresinį gydymą.

Reikia atsargumo skiriant nefrotoksinius ir kitus inkstų funkciją galinčius sutrikdyti vaistinius preparatus (žr. 4.5 skyrių)

Vitamino A stoka

Dėl inoterseno veikimo mechanizmo tikėtina, kad šiuo vaistiniu preparatu gydomų pacientų kraujo plazmoje vitamino A (retinolio) koncentracija bus mažesnė už normalią (žr. 5.1 skyrių).

Jei vitamino A (retinolio) kiekis kraujo plazmoje yra mažesnis už apatinę normos ribą, trūkumą reikia koreguoti ir bet kokie vitamino A stokos akių simptomai turi būti išgydyti dar iki gydymo inotersenu pradžios.

Pacientai, vartojantys inoterseną, turi papildomai vartoti geriamojo vitamino A, maždaug 3 000 TV per parą, kad sumažėtų galimo toksinio poveikio akims rizika dėl vitamino A stokos. Rekomenduojama atlikti oftalmologinį įvertinimą, jei pacientams pasireiškia akių simptomų, būdingų vitamino A stokai, įskaitant pablogėjusį matymą prieblandoje arba vištakumą, persistuojantį akių sausumą, akių uždegimą, ragenos uždegimą ir opas, ragenos sustorėjimą, ragenos perforaciją.

Pirmosiomis 60 nėštumo dienų per maža ar per didelė vitamino A koncentracija gali būti susijusi su padidėjusia apsigimimų rizika. Todėl, prieš pradedant gydyti, reikia įsitikinti, kad pacientė nenėščia, o vaisingos moterys turi taikyti veiksmingus kontracepcijos metodus (žr. 4.6 skyrių). Jeigu moteris planuoja pastoti, rekomenduojama nutraukti inoterseno ir vitamino A vartojimą bei stebėti, kad vitamino A koncentracija plazmoje grįžtų į normalų lygį prieš mėginant pastoti.

Neplanuoto nėštumo atveju inoterseno vartojimą reikia nutraukti. Kadangi inoterseno pusinės eliminacijos laikas yra ilgas (žr. 5.2 skyrių), nutraukus gydymą gali pasireikšti vitamino A stoka. Rekomendacijų dėl vitamino A papildomo vartojimo ar nevartojimo per pirmąjį neplanuoto nėštumo trimestrą nepateikiama. Jeigu vitamino A papildomas vartojimas tęsiamas, jų dozė negali būti didesnė kaip 3000 TV per parą, nes didesnės dozės vartojimą pagrindžiančių duomenų nėra. Vėliau per antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą vitamino A papildomai vartoti reikia po 3000 TV per parą, kol retinolio koncentracija plazmoje pasieks normalų lygį, nes trečiajame nėštumo trimestre padidėja vitamino A stokos rizika.

Nėra žinoma, ar papildomai nėštumo metu vartojamo vitamino A pakaks vitamino A stokos prevencijai, jei nėščiajai toliau bus skiriamas inotersenas. Tačiau dėl inoterseno veikimo mechanizmo mažai tikėtina, kad nėštumo metu, padidinus papildomai vartojamo vitamino A dozę daugiau kaip 3000 TV per parą, retinolio koncentracija plazmoje normalizuosis – ir tai gali pakenkti motinai ir vaisiui.

Kepenų funkcijos stebėjimas ir vaistinio preparato sukeltas kepenų pažeidimas

Inotersenu gydomiems pacientams dažnai padidėja transaminazių aktyvumas. Taip pat pranešta apie sunkius vaistinio preparato sukulto kepenų pažeidimo (VSKP) atvejus, įskaitant atvejus, kuriems buvo būdinga vėlyva pradžia (iki 1 metų). Prieš pradedant gydymą inotersenu, reikia įvertinti kepenų funkciją. Kepenų fermentų tyrimus reikia atlikti praėjus 4 mėnesiams po gydymo inotersenu pradžios, o po to juos kartoti vieną kartą per metus arba dažniau pagal klinikinį poreikį. Pacientams, kurie praneša apie simptomus, galinčius rodyti kepenų pažeidimą, įskaitant nuovargį, anoreksiją, diskomfortą dešinėje viršutinėje pilvo dalyje, tamsų šlapimą arba geltą, reikia greitai (pageidautina per 72 valandas) atlikti klinikinį įvertinimą ir kepenų funkcijos tyrimus. Reikia apsvarstyti laikino gydymo nutraukimo galimybę, kol bus atliktas klinikinis ir kepenų funkcijos įvertinimas. Jeigu įtariama, kad pacientui išsivystė inoterseno sukeltas kepenų pažeidimas, inoterseno vartojimą reikia visam laikui nutraukti.

Inoterseno negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

Kepenų transplantato atmetimas

Inoterseno poveikis pacientams, kuriems atliekama kepenų transplantacija, klinikinių tyrimų metu netirtas (žr. 4.2 skyrių). Gauta pranešimų apie kepenų transplantato atmetimo atvejus inotersenu gydytiems pacientams. Reikia stebėti, ar inotersenu gydomiems pacientams, kuriems anksčiau buvo atlikta kepenų transplantacija, nepasireiškia transplantato atmetimo požymių ir simptomų. Šiems pacientams kepenų funkcijos tyrimus reikia atlikti kas mėnesį. Jeigu gydant inotersenu pasireiškia kepenų transplantato atmetimas, reikia apsvarstyti gydymo inotersenu nutraukimo galimybę.

Atsargumo priemonės prieš pradedant gydymą inotersenu

Prieš pradedant gydymą Tegsedi reikia atlikti trombocitų skaičiaus, apskaičiuotojo glomerulų filtracijos greičio (*eGFR*), baltymo šlapime ir kreatinino santykio (*UPCR*), kepenų fermentų, nėštumo ir vitamino A koncentracijos tyrimus.

Pradėjus gydymą inotersenu kai kuriems pacientams gali laikinai padidėti C reaktyvinio baltymo (CRB) ir trombocitų rodikliai. Ši reakcija paprastai susinormalizuoja savaime po kelių gydymo dienų.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato 1,5 ml yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Reikia atsargumo vartojant antitrombozinių, antitrombocitinių vaistinių preparatų ir vaistinių preparatų, kurie gali sumažinti trombocitų skaičių, pvz., acetilsalicilo rūgštį, klopidoogrelį, varfariną, hepariną, mažos molekulinės masės heparinų, Xa faktoriaus inhibitorių, pvz., rivaroksabaną ir apiksabaną, ir trombino inhibitorių, pvz., dabigatraną (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Reikia atsargumo kartu skiriant nefrotoksinių ir kitų inkstų funkciją galinčių sutrikdyti vaistinių preparatų, pvz., sulfonamidų, aldosterono antagonistų, anilidų, natūralių opijaus alkaloidų ir kitų opioidų (žr. 4.4 skyrių). Sisteminio inoterseno ir potencialiai nefrotoksinių vaistinių preparatų skyrimo vienu metu vertinimas neatliktas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vartojant inoterseną sumažėja vitamino A koncentracija kraujo plazmoje, o tai turi lemiamos reikšmės vaisiaus vystymuisi. Nėra žinoma, ar vitamino A papildomo vartojimo pakanka, kad būtų sumažinta rizika vaisiui (žr. 4.4 skyrių). Dėl šios priežasties prieš pradedant gydyti reikia įsitikinti, kad pacientė nenėščia, o vaisingos moterys turi taikyti veiksmingus kontracepcijos metodus.

Nėštumas

Duomenų apie inoterseno vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Tyrimų su gyvūnais nepakanka, kad būtų galima nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Dėl galimos teratogeninio poveikio, susijusio su nesubalansuotu vitamino A kiekiu, rizikos nėštumo laikotarpiu inoterseno vartoti negalima, nebent klinikinė moters būklė yra tokia, kad gydymas inotersenu yra būtinas. Per gydymo laikotarpį vaisingos moterys turi taikyti veiksmingus kontracepcijos metodus.

Žindymas

Nežinoma, ar inotersenas / metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakodinamikos / toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad inoterseno metabolitai išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo Tegsedi.

Vaisingumas

Informacijos apie inoterseno įtaką žmogaus vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė jokio inoterseno poveikio vyrų ir moterų vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tegsedi gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai gydymo inotersanu metu stebėtos nepageidaujamos reakcijos* buvo reiškiniai, susiję su injekcijos vietos reakcijomis* (50,9 %). Kitos inoterseno vartojimo metu dažniausiai stebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo pykinimas (31,3 %), galvos skausmas (23,2 %), karščiavimas (19,6 %), periferinė edema (18,8 %), šaltkrėtis (17,9 %), vėmimas (15,2 %), anemija (13,4 %), trombocitopenija (13,4 %) ir trombocitų skaičiaus sumažėjimas (10,7 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

2 lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos (NR) į vaistinį preparatą, išvardintos pagal MedDRA organų sistemų klases. Kiekvienoje organų sistemų klasėje NR yra suskirstytos pagal dažnį, pradedant nuo dažniausiai pasitaikančių. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pasireiškimo sunkumo mažėjimo tvarka. Be to, kiekvienos NR dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Klinikinių tyrimų ir vaistinių preparatų pateikus į rinką nustatytų nepageidaujamų reiškinių sąrašas

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombocitopenija Anemija Trombocitų skaičiaus sumažėjimas	Eozinofilija		
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Apetito sumažėjimas		
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas			
Kraujagyslių sutrikimai		Ortostatinė hipotenzija Hipotenzija Hematoma		
Virškinimo trakto sutrikimai	Vėmimas Pykinimas			
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Transaminazių aktyvumo kraujo plazmoje padidėjimas		<u>Vaistinio preparato sukeltas kepenų pažeidimas</u>
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Niežėjimas Išbėrimas		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Glomerulonefritas Proteinurija Inkstų nepakankamumas Ūminis inkstų pažeidimas Inkstų funkcijos sutrikimas		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas Šaltkrėtis Injekcijos vietos reakcijos Periferinė edema	Į gripą panašus susirgimas Periferinis tinimas Injekcijos vietos spalvos pakitimai		
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Sumušimas		

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Injekcijos vietos reakcijos

Dažniausiai stebėti reiškiniai buvo susiję su injekcijos vietos reakcijomis (injekcijos vietos skausmas, eritema, niežėjimas, patinimas, išbėrimas, sukietėjimas, kraujosruvų susidarymas ar kraujavimas). Šios reakcijos paprastai praeina savaime arba joms pasireiškus galima skirti simptominių gydymą.

Trombocitopenija

Inoterseno vartojimas susijęs su trombocitų skaičiaus sumažėjimu, dėl to gali išsivystyti trombocitopenija. III fazės, NEURO-TTR tyrime buvo nustatytas trombocitų skaičiaus sumažėjimas žemiau normos ($140 \times 10^9/l$) 54 % inotersenu gydytų pacientų ir 13 % pacientų, kuriems buvo skiriamas placebo; sumažėjimas iki mažiau kaip $100 \times 10^9/l$ buvo nustatytas 23 % inotersenu gydytų pacientų ir 2 % placebo gydytų pacientų; patvirtintas trombocitų kiekio rodiklis $< 75 \times 10^9/l$ buvo nustatytas 10,7 % inotersenu gydytų pacientų. Trims (3 %) pacientams trombocitų skaičius sumažėjo iki $< 25 \times 10^9/l$; vieną iš šių pacientų ištiko mirtimi pasibaigęs intrakranijinis kraujavimas. Gydymo inotersenu metu pacientus būtina stebėti dėl trombocitopenijos (žr. 4.4 skyrių).

Imunogeniškumas

Pagrindiniame II/III fazės tyrime, 30,4 % inotersenu gydytų pacientų nustatyta antikūnų prieš vaistą po 15 gydymo mėnesių. Antikūnų prieš vaistą susidarymui buvo būdinga vėlyva pradžia (pradžios medianos rodiklis > 200 dienų) ir žemas titras (didžiausio titro medianos rodiklis pagrindiniame tyrime buvo 284). Esant antikūnų prieš vaistą nebuvo stebėtas poveikis inoterseno farmakokinetinėms savybėms (didžiausiai koncentracijai plazmoje (C_{max}), plotui po koncentracijos ir laiko kreive (AUC) ar pusinės eliminacijos laikui) ir veiksmingumui, tačiau šiems pacientams dažniau pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju turi būti užtikrinta palaikomoji medicininė priežiūra, įskaitant konsultaciją su sveikatos priežiūros specialistu ir atidų paciento klinikinės būklės stebėjimą.

Reikia reguliariai atlikti trombocitų skaičiaus ir inkstų funkcijos rodiklių tyrimus.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Kita nervų sistema, ATC kodas – N07XX15

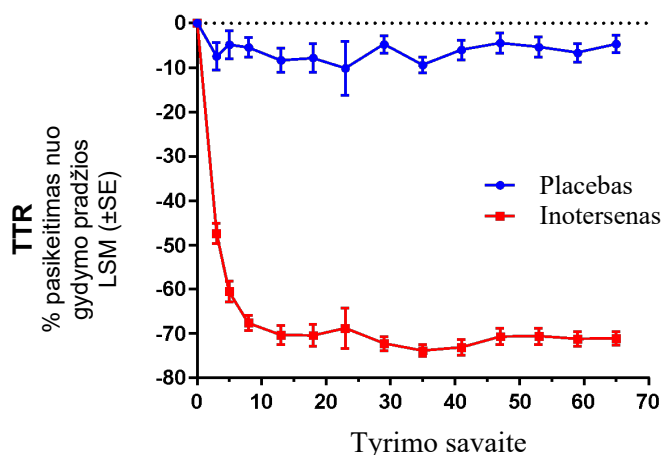
Veikimo mechanizmas

Inotersenas yra žmogaus transtiretino (TTR) produkcijos 2'-O-2-metoksietil (2'-MOE) fosforo tioato antisensinio oligonukleotidino (ASO) inhibitorius. Selektyvus inoterseno jungimasis prie TTR mediatoriaus RNR (mRNR) nulemia tiek mutantinės, tiek laukinio tipo (normalios, nemutavusios) TTR mRNR degradaciją. Taip sutrikdoma TTR baltymo sintezė kepenyse, dėl to reikšmingai sumažėja mutantinio ir laukinio tipo TTR baltymo išskyrimas iš kepenų į kraujotaką.

TTR yra retinoli surišančio baltymo 4 (angl. *retinol binding protein*, RBP4), pagrindinio vitamino A (retinolio) nešiklio, baltymas nešiklis. Todėl yra manoma, kad, sumažėjus plazmos TTR, retinolio koncentracija plazmoje sumažėja iki lygio, kuris yra žemesnis už apatinę normos ribą.

Farmakodinaminis poveikis

Pagrindinio 2/3 fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo, skirto įvertinti ISIS 420915 veiksmingumą ir saugumą pacientams, sergantiems šeimine amiloidine polineuropatija (NEURO-TTR tyrimo), metu gydymo inotersenu grupėje buvo stebėtas stabilus cirkuliuojančio TTR kiekio sumažėjimas 15 mėnesių trukmės gydymo laikotarpiu, vidutinis procentinis pokytis lyginant su gydymo pradžios serumo TTR kiekiu buvo 68,41 %–74,03 % (medianos ribos: 74,64 %–78,98 %) nuo 13 iki 65 savaitės (1 pav.). Placebo grupėje vidutinė TTR koncentracija kraujo serume 3-ą savaitę sumažėjo 8,50 % ir po to išliko gana stabili per visą gydymo laikotarpį.



Transtireninas (TTR)
Mažiausių kvadratų vidurkis (LSM)
Standartinė paklaida (SE)

1 pav. Procentinis pokytis lyginant su gydymo pradžios TTR koncentracija kraujo serume laiko atžvilgiu

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

NEURO-TTR daugiacentris, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas tyrimas dalyvavo 172 gydyti pacientai, kurie sirgo paveldėtąja transtiretino amiloidoze su polineuropatija (angl. *hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy*, *hATTR-PN*). Ligos *hATTR-PN* klasifikacijoje yra 3 stadijos, kurios apibūdinamos taip: i) 1 stadija, kai pacientams nereikia pagalbos persikeliančiam iš vienos vietos į kitą, ii) 2 stadija, kai pacientams reikia pagalbos persikeliančiam iš vienos vietos į kitą, ir iii) 3 stadija, kai pacientai gali judėti tik su neįgalųjų vežimėliu. Į pagrindinį NEURO-TTR tyrimą buvo įtraukti *hATTR-PN* 1 ir 2 stadijų tiriamieji, kurių sutrikimo sergant neuropatija įvertinimo skalės (angl. *Neuropathy Impairment Score*, *NIS*) rodiklis buvo nuo ≥ 10 iki ≤ 130 . Tyrimas buvo vertinamas 284 mg inoterseno, skiriamo kaip viena injekcija po oda, vieną kartą per savaitę 65 gydymo savaites, poveikis. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirstyti santykiu 2:1 į inoterseno arba placebo grupes. Pirminės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo: pokytis lyginant su gydymo pradžia 66 savaitę, vertinant pagal modifikuotos sutrikimo sergant neuropatija įvertinimo skalės (angl. *Neuropathy Impairment Score*) +7 testų (*mNIS* +7) sudėtinę balą ir pagal Norfolko gyvenimo kokybės sergant diabetine neuropatija klausimyno (angl. *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy (QoL-DN)*) bendrą balą. Pacientai buvo stratifikuojami pagal ligos stadiją (1 stadija ir 2 stadija), TTR mutaciją (V30M ir neV30M) ir anksčiau taikytą gydymą tafamidžiu ar diflunisaliu (taip arba ne). Pagrindinės demografinės ir ligos charakteristikos pateikiamos 3 lentelėje.

3 lentelė. Gydomo pradžios demografiniai duomenys

	Placebas (N = 60)	Inotersenas (N = 112)
Amžius (metais), vidurkis (standartinis nuokrypis, SN)	59,5 (14,05)	59,0 (12,53)
65 metų ir vyresni, n (%)	26 (43,3)	48 (42,9)
Vyrai, n (%)	41 (68,3)	77 (68,8)
mNIS+7, vidurkis (SN)	74,75 (39,003)	79,16 (36,958)
Norfolk QoL-DN, vidurkis (SN)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Ligos stadija, n (%)		
1 stadija	42 (70,0)	74 (66,1)
2 stadija	18 (30,0)	38 (33,9)
V30M TTR mutacija ¹ , n (%)		
Taip	33 (55,0)	56 (50,0)
Ne	27 (45,0)	56 (50,0)
Anksčiau taikytas gydymas tafamidžiu ar diflunisaliu ¹ , n (%)		
Taip	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 ligos trukmė ³ (mėnesiais) vidurkis (SN)	64,0 (52,34)	63,9 (53,16)
hATTR-CM ligos trukmė ³ (mėnesiais) vidurkis (SN)	34,1 (29,33)	44,7 (58,00)

¹ Pagal klinikinių duomenų bazę

² Apibrėžiama kaip visi pacientai, kuriems įtraukimo į tyrimą metu buvo nustatyta paveldėtosios transtiretino amiloidozės su kardiomiopatija (angl. *hereditary transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy*, hATTR-CM) diagnozė arba kurių kairiojo skilvelio sienelės storis širdies echoskopijoje buvo > 1,3 cm, nesant duomenų apie persistuojančios hipertenzijos anamnezę.

³ Trukmė nuo simptomų pradžios iki informuoto asmens sutikimo datos

Modifikuotas sutrikimo sergant neuropatija įvertinimo skalės rodiklis (mNIS)

Gyvenimo kokybė sergant diabetine neuropatija (QoL-DN)

Paveldėtoji transtiretino amiloidozė su polineuropatija (hATTR-PN)

Standartinis nuokrypis (SN)

Pokytis lyginant su gydymo pradžia vertinant abi pirmines vertinamąsias baigtis (mNIS+7 ir *Norfolk QoL-DN*) parodė, kad gydymo inotersenu nauda buvo statistiškai reikšminga po 66 savaičių (4 lentelė). Rezultatai pagal įvairias ligos charakteristikas [TTR mutaciją (V30M, neV30M)], ligos stadiją (1 stadija, 2 stadija), anktesnį gydymą tafamidžiu ar diflunisaliu (taip, ne), hATTR-CM buvimą (taip, ne) 66 savaitę parodė statistiškai reikšmingą naudą visuose pogrupiuose, vertinant pagal mNIS+7 sudėtinį balą visose, išskyrus vieną, iš šių pogrupių (CM-Echo grupė; p = 0,067) remiantis *Norfolk QoL-DN* bendruoju balu (5 lentelė). Be to, visų mNIS+7 sudėtinių dalių ir *Norfolk QoL-DN* sričių sudėtinių balų rezultatai nuosekliai atitiko pirminių vertinamųjų baigčių analizės rezultatus ir parodė naudą motorinių, sensorinių ir autonominių neuropatijų atvejais (2 pav.).

4 lentelė. Pirminių vertinamųjų baigčių analizė mNIS+7 ir Norfolk QoL-DN

	mNIS+7		Norfolk-QoL-DN	
	Placebas (N=60)	Inotersenas (N=112)	Placebas (N=60)	Inotersenas (N=112)
Gydymo pradžia n Vidurkis (SN)	60 74,75 (39,003)	112 79,165 (39,958)	59 48,68 (26,746)	111 48,22 (27,503)

pokytis po 66 savaičių n Mažiausių kvadratų vidurkis (angl. <i>Least Squares Mean</i> , LSM (standartinė paklaida, SP) 95 % PI LSM skirtumas (Tegsedi – placebo) 95 % PI P-vertė	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 (2,40) 7,38; 18,51	111 4,38 (2,175) 0,11; 8,64 -8,56 -15,42; -1,71 0,015
--	---	--	---	--

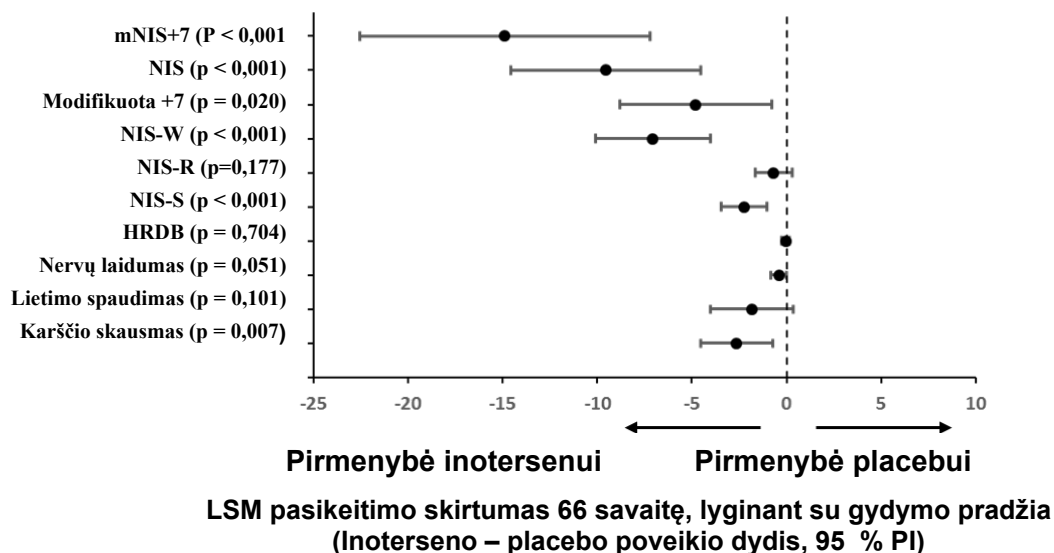
Gyvenimo kokybė sergant diabetine neuropatija (QoL-DN)

Standartinis nuokrypis (SN)

Mažiausių kvadratų vidurkis (LSM)

5 lentelė. Pogrupių analizė *mNIS+7* ir *Norfolk QoL-DN*

	<i>mNIS+7</i>			<i>Norfolk QoL-DN</i>		
		Pokytis lyginant su gydymo pradžia (inotersenas – placebo)			Pokytis lyginant su gydymo pradžia (inotersenas – placebo)	
Pogrupis	n (placebas, inotersenas)	LSM skirtumas (SP)		n (placebas, inotersenas)	LSM skirtumas (SP)	
66 savaitė						
V30M	32, 58	-13,52 (3,795)	p < 0,001	32, 58	-8,14 (3,998)	p = 0,042
NeV30	28, 54	-19,06 (5,334)	p < 0,001	27, 53	-9,87 (4,666)	p = 0,034
I ligos stadija	39, 74	-12,13 (3,838)	p < 0,001	38, 73	-8,44 (3,706)	p = 0,023
II ligos stadija	21, 38	-24,79 (5,601)	p < 0,001	21, 38	-11,23 (5,271)	p = 0,033
Ankstesnis būklę stabilizuojan čių vaistinių preparatų vartojimas	33, 61	-18,04 (4,591)	p < 0,001	32, 60	-9,26 (4,060)	p = 0,022
Negydyti	27, 51	-14,87 (4,377)	p < 0,001	27, 51	-10,21 (4,659)	p = 0,028
CM-Echo grupė	33, 75	-14,94 (4,083)	p < 0,001	33, 75	-7,47 (4,075)	p = 0,067
Ne-CM- Echo grupė	27, 37	-18,79 (5,197)	p < 0,001	26, 36	-11,67 (4,213)	p = 0,006



Mažiausių kvadratų vidurkis (LSM)
 Gyvenimo kokybė sergant diabetine neuropatija (QoL-DN)
 Modifikuotas sutrikimo sergant neuropatija įvertinimo skalės rodiklis (mNIS)
 NIS-W – silpnumo subskalė
 NIS-R – raumenų įtampos refleksų subskalė
 NIS-S – klinikinio jautrumo subskalė
 Širdies susitraukimų dažnis giliai kvėpuojant (HRDB)

2 pav. Skirtumas pagal mažiausių kvadratų vidurkį (angl. *Least Squares Mean, LSM*) pokytį lyginant su gydymo pradžia tarp gydymo grupių, *mNIS+7* ir sudėtinės dalys

Atsako analizė *mNIS+7* grupėje taikant ribines vertes nuo 0 taškų iki 30 taškų, vertinant padidėjimą lyginant su gydymo pradžia (naudojant saugumo analizės grupę), parodė, kad inoterseno grupėje buvo maždaug 2 kartus aukštesnis atsako rodiklis nei placebo grupėje su kiekviena tiriamąją ribine reikšme; tai patvirtino atsako stabilumą. Gautas atsakas buvo apibrėžiamas kaip pokytis, gautas tiriamajam, lyginant su gydymo pradžios rodikliu, kuris buvo mažesnis arba lygus ribinei vertei. Anksčiau dėl bet kokios priežasties gydymą nutraukę tiriamieji asmenys arba tiriamieji asmenys, apie kuriuos duomenų 66-ąją savaitę negauta, buvo laikomi nereagavusiais į gydymą. Su visomis ribinėmis vertėmis, didesnėmis už 0 taškų pokytį, stebėtas statistiškai reikšmingas rezultatas inoterseno naudai.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Tegsedi tyrimų su visais vaikų, sergančių transtiretino amiloidoze, populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Suleistas po oda inotersenas greitai absorbuojasi pereidamas į sisteminę kraujotaką, priklausomai nuo dozės; inoterseno maksimalios koncentracijos plazmoje (C_{max}) susidarymo laiko mediana paprastai būna 2–4 valandos.

Pasiskirstymas

Inotersenas labai gerai jungiasi su žmogaus plazmos baltymais (> 94 %), prisijungusios dalies dydis nepriklauso nuo koncentracijos. Pacientų, sergančių *hATTR*, menamas inoterseno pasiskirstymo tūris, susidarius pusiausvyrinei koncentracijai, yra 293 l. Didelis pasiskirstymo tūris leidžia daryti prielaidą, kad po oda suleistas inotersenas plačiai pasiskirsto audiniuose.

Biotransformacija

Inotersenas nėra CYP450 metabolizmo substratas, jis metabolizuojamas audiniuose dalyvaujant endonukleazėms iki trumpesnių neaktyvių oligonukleotidų, kurie yra papildomo metabolizmo, vykstančio egzonukleazių pagalba, substratas. Nepakitęs inotersenas yra dominuojantis cirkuliuojantis komponentas.

Eliminacija

Inoterseno eliminacija vyksta tiek metabolizuojant audiniuose, tiek išsiskiriant su šlapimu. Inotersenas ir jo trumpesni oligonukleotidų metabolitai išsiskiria su žmogaus šlapimu. Veikliosios medžiagos pirminiame pavidale šlapime aptinkama mažiau kaip 1 %, praėjus 24 valandoms po dozės skyrimo. Po oda suleisto inoterseno pusinės eliminacijos periodas apytiksliai lygus 1 mėnesiui.

Ypatingos populiacijos

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, amžius, kūno masė, lytis ar rasė neturi kliniškai reikšmingo poveikio inoterseno ekspozicijai organizme. Kai kuriais atvejais galutinės vertinimų išvados buvo ribotos, nes kintamųjų skaičius buvo nepakankamas dėl bendrai mažo atvejų skaičiaus.

Senyvų pacientų populiacija

Bendrų farmakokinetikos skirtumų tarp suaugusiųjų ir senyvų pacientų nebuvo stebėta.

Sutrikusi inkstų funkcija

Populiacijos farmokinetikos duomenų analizė rodo, kad lengvas ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas neturi kliniškai reikšmingo poveikio inoterseno sisteminei ekspozicijai. Duomenų apie sunkius inkstų funkcijos sutrikimo atvejus nėra.

Sutrikusi kepenų funkcija

Inoterseno farmakokinetika nebuvo tirta pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi. Inotersenas nėra metabolizuojamas pirminiu būdu kepenyse, jis taip pat nedalyvauja kaip substratas CYP450 oksidacijos procese, vaistinių preparatų plačiai metabolizuoja nukleazės – visuose audiniuose, kuriuose jis pasiskirstęs. Taigi, esant lengvo–vidutinio laipsnio kepenų funkcijos sutrikimui, farmakokinetika nepakinta.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksiškumas

Trombocitų skaičiaus sumažėjimas buvo stebimas lėtinio toksinio poveikio tyrimų, atliktų su pelėmis, žiurkėmis ir beždžionėmis, metu, jų AUC rodiklis buvo 1,4–2 kartus didesnis už žmogaus skiriant rekomenduojamą terapinę inoterseno dozę. Pavieniais atvejais skiriant vaistinių preparatų beždžionėms buvo stebimas sunkaus laipsnio trombocitų skaičiaus sumažėjimas, su kuriuo buvo susiję padažnėjęs kraujavimas ir kraujosruvų susidarymas. Trombocitų skaičius normalizavosi nutraukus gydymą, tačiau vėl pradėjus gydymą jis sumažėjo dar daugiau, negu tada, kai inoterseno skyrimas buvo nutrauktas. Todėl galima daryti prielaidą apie imunologinį ligos mechanizmą.

Visų tirtų gyvūnų rūšių daugelio organų skirtingų tipų ląstelėse, įskaitant monocitus / makrofagus, inkstų proksimalinių kanalėlių epitelį, kepenų Kupferio ląsteles ir limfmazgių histiocitinių ląstelių infiltratus bei injekcijos vietas, buvo stebimas ekstensyvus ir nuolatinis inoterseno įsisavinimas.

Inoterseno susikaupimas žiurkių inkstuose buvo susietas su proteinurija, kai AUC buvo 13,4 karto didesnis už žmogaus, skiriant rekomenduojamą terapinę inoterseno dozę. Taip pat buvo stebimas pelių ir žiurkių užkrūčio liaukos masės sumažėjimas dėl limfocitų išsieikvojimo. Beždžionių organizme daugelyje organų buvo stebima perivaskulinių ląstelių infiltracija limfocitais. Tokie prouždegiminiai organų pakitimai buvo stebimi visų rūšių tiramiesiems gyvūnams, kai AUC buvo nuo 1,4 iki 6,6 karto didesnė negu žmogaus, skiriant rekomenduojamą terapinę dozę, tuo pačiu metu buvo stebimas įvairių plazmos citokinų/chemokinių koncentracijos padidėjimas.

Genotoksiškumas / kancerogeniškumas

Genotoksinis inoterseno potencialas *in vitro* ir *in vivo* nebuvo stebėtas, vaistas nebuvo kancerogeniškas atliekant tyrimą su rasH2 transgeninėmis pelėmis.

Inoterseno skyrimas po oda *Sprague-Dawley* žiurkėms 0,5, 2 ir 6 mg/kg per savaitę dozėmis iki 94 savaitių lėmė nuo dozės priklausantį poodinės pleomorfinės fibrosarkomos ir poodinės fibrosarkomos (monomorfinės rūšies) injekcijos vietoje arba injekcijos vietos srityse pasireiškimą, kai buvo leidžiamos 2 ir 6 mg/kg per savaitę dozės. Manoma, kad šių duomenų reikšmė žmogui yra nedidelė.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Inotersenas nesukėlė poveikio vaisingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi ir vystymuisi po gimimo atliekant tyrimus su pelėmis ir triušiais su doze, maždaug 3 kartus didesne už didžiausią žmogui rekomenduojamą ekvivalentinę dozę. Su pienu inoterseno išsiskyrė mažai. Tačiau pelių ir triušių organizme inotersenas yra farmakologiškai neaktyvus. Todėl šių tyrimų metu buvo galima stebėti tik tuos poveikius, kurie buvo susiję su inoterseno cheminėmis savybėmis. Vis dėlto poveikis embriofetaliniam vystymuisi nebuvo stebėtas atliekant tyrimus su pelėmis, skiriant joms inoterseno specifinį pelių analogą, kuris buvo susijęs su TTR mRNR ekspresijos ~60 % slopinimu (atskiris atvejais sumažėjimas siekė iki 90 %).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Injekcinis vanduo
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti)
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai.

Tegsedi galima laikyti ne šaldytuve iki 6 savaitių žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Jeigu vaistinis preparatas nesuvartojamas per 6 savaites, tuomet jį reikia išmesti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

1,5 ml tirpalas skaidriame 1 tipo stiklo užpildytame švirkšte.

Padėklas su nuplėšiamu dangteliu.

Pakuotės dydis: 1 arba 4 užpildyti švirkštai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Tegsedi reikia apžiūrėti prieš skyrimą. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis arba šviesiai geltonas. Jeigu tirpalas neskaidrus arba jame yra matomų dalelių, turinio negalima suleisti.

Kiekvieną užpildytą švirkštą galima naudoti tik vieną kartą ir tuomet reikia išmesti į aštrių atliekų išmetimo talpyklę.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. liepos 06 d.
Paskutinio perregistravimo data 2023 m. kovo 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

● Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

● Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

● Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Prieš pradėdant Tegsedi tiekti į kiekvienos šalies narės rinką, registruotojas su šalies kompetentingąja institucija privalo susitarti dėl mokomosios medžiagos turinio ir formato, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir kitus programos aspektus.

Registruotojas privalo užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurios rinkai tiekiamas Tegsedi, pacientai, kuriuos numatoma gydyti šiuo vaistu, gautų paciento perspėjimo kortelę (piniginės dydžio). Šios kortelės tikslas yra išvengti ir (arba) sumažinti svarbią nustatytą trombocitopenijos, glomerulonefrito, toksinio poveikio kepenims riziką, svarbią galimą toksinio poveikio akims riziką dėl vitamino A stokos ir kepenų transplantato atmetimo riziką bei priminti pacientams:

- visą gydymo laikotarpį ir dar 8 savaites po gydymo pabaigos kortelę visą laiką nešiotis su savimi;
- trombocitopenijos, glomerulonefrito, toksinio poveikio kepenims, toksinio poveikio akims dėl vitamino A stokos ir kepenų transplantato atmetimo požymių ir simptomų sąrašą, pabrėžiant, kad jie gali būti sunkūs ar grėsmingi gyvybei, ir, jei pasireikštų šių požymių ar simptomų, patariant nedelsiant kreiptis į gydytoją ar skubios pagalbos skyrių;
- atlikti visus gydytojo paskirtus kraujo ar šlapimo tyrimus;

- lankantis pas sveikatos priežiūros specialistą su savimi turėti visų vartojamų vaistinių preparatų sąrašą.

Be to kortelėje turi būti ne tik įrašyta pacientą gydančio gydytojo kontaktinė informacija bei prašymas pranešti, bet ir:

- perspėjimas sveikatos priežiūros specialistams, kad pacientas vartoja Tegsedi, nurodant vartojimo indikacijas ir pagrindines saugumo problemas;
- patarimas sveikatos priežiūros specialistams, kad dėl trombocitopenijos ir glomerulonefrito rizikos viso gydymo inotersenu kurso metu pacientams mažiausiai kartą per 2 savaites reikia stebėti trombocitų kiekį, šlapimo tyrimą, siekiant nustatyti baltymų ir kreatinino santykį bei apskaičiuotą glomerulų filtracijos greitį, atlikti mažiausiai kartą per 3 mėnesius arba dažniau, pagal klinikinį poreikį, atsižvelgiant į lėtinės inkstų ligos ir (arba) inkstų amiloidozės anamnezę;
- patarimas sveikatos priežiūros specialistams, kad trombocitų kiekiui sumažėjus iki mažiau kaip $25 \times 10^9/l$, gydymą Tegsedi visam laikui būtina nutraukti ir rekomenduojama gydyti kortikosteroidais rekomenduojama;
- patarimas sveikatos priežiūros specialistams trombocitų skaičių, UPCR ir eGFR stebėti 8 savaites po gydymo nutraukimo;
- patarimas sveikatos priežiūros specialistams gydymą Tegsedi visam laikui nutraukti pacientams, kuriems patvirtinta glomerulonefrito diagnozė; šiems pacientams rekomenduojama apsvarstyti galimybę skirti ankstyvą gydymą imuninę sistemą slopinančiais vaistais (imunosupresantais)
- patarimas sveikatos priežiūros specialistams, kad Tegsedi negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Prieš pradedant gydymą Tegsedi reikia įvertinti kepenų funkciją. Pacientams, kuriems pasireiškia simptomai, galintys rodyti kepenų pažeidimą, reikia greitai (pageidautina per 72 valandas) atlikti klinikinį įvertinimą ir kepenų funkcijos tyrimus. Reikia apsvarstyti laikino gydymo nutraukimo galimybę, kol bus atliktas klinikinis ir kepenų funkcijos įvertinimas;
- patarimas sveikatos priežiūros specialistams gydymą Tegsedi visam laikui nutraukti, atsiradus vaisto sukeltam kepenų pažeidimui;
- patarimas sveikatos priežiūros specialistams kepenų fermentų kiekį matuoti praėjus 4 mėnesiams nuo gydymo Tegsedi pradžios, o vėliau kasmet arba dažniau pagal klinikinį poreikį, kad būtų galima nustatyti kepenų funkcijos sutrikimo atvejus. Pacientus, kuriems anksčiau buvo atliktas kepenų transplantacija, gydymo Tegsedi metu reikia stebėti, ar neatsiranda transplantato atmetimo požymių ir simptomų. Šiems pacientams kepenų funkcijos tyrimai turi būti atliekami kas mėnesį;
- patarimas sveikatos priežiūros specialistams, kad pacientams pasireiškus vitamino A trūkumą atitinkantiems akių simptomams, rekomenduojama kreiptis į oftalmologą;
- patarimas sveikatos priežiūros specialistams, kad pacientams, kuriems gydymo metu pasireiškia kepenų transplantato atmetimo reakcija, reikėtų apsvarstyti Tegsedi vartojimo nutraukimą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tegsedi 284 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
inotersenum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename mililitre yra 189 mg inoterseno (inoterseno natrio druskos pavidalu).
Kiekviename 1,5 ml tirpalo užpildytame švirkšte yra 284 mg inoterseno (inoterseno natrio druskos pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat sudėtyje yra vandenilio chlorido rūgšties, natrio hidroksido, injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
1 užpildytas švirkštas
4 užpildyti švirkštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Tik vienkartiniam vartojimui
Pakelkite čia ir patraukite, norėdami atidaryti

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Išdavus pacientui, galima laikyti 6 savaites žemesnėje nei 30 °C temperatūroje. Nesuvartojant, reikia išmesti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1296/001

EU/1/18/1296/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Tegsedi

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

NUPLĖŠIAMAS PADĖKLO DANGTELIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tegsedi 284 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
inotersenum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Akcea Therapeutics

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

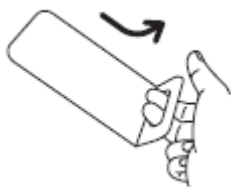
4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

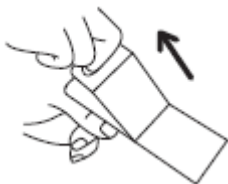
5. KITA

Leisti po oda

.



1. Palenkite ir nulaužkite



2. Patraukite, norėdami atidaryti

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Tegsedi 284 mg injekcija
inotersenum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1,5 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Tegsedi 284 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte inotersenas (*inotersenum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tegsedi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tegsedi
3. Kaip vartoti Tegsedi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tegsedi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Tegsedi ir kam jis vartojamas

Tegsedi sudėtyje yra veiklioji medžiaga inotersenas. Inotersenas vartojamas gydyti suaugusiųsius, sergančius paveldėtąja transtiretino amiloidoze. Paveldėtoji transtiretino amiloidozė yra genetinė liga, lemianti smulkių baltymo skaidulų, vadinamojo transtiretino, susidarymą kūno organuose, kuris sutrikdo jų normalų veikimą. Tegsedi vartojamas, kai liga sukelia polineuropatijos simptomus (nervų pakenkimą).

Inotersenas yra vaistas, vadinamas antisensinio oligonukleotido inhibitoriumi. Jo veikimas pasireiškia per transtiretino produkcijos slopinimą kepenyse, tokiu būdu sumažėja transtiretino skaidulų atsidėjimo kūno organuose ir simptomų atsiradimo rizika.

2. Kas žinotina prieš vartojant Tegsedi

Tegsedi vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija inotersenui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu tyrimai rodo labai mažą skaičių trombocitų – kraujo ląstelių, kurios sukimba viena su kita ir padeda suformuoti krešulį;
- jeigu inkstų funkcijos tyrimai arba baltymas šlapime parodo, kad yra sunki inkstų liga;
- jeigu kepenų funkcija yra labai nusilpusi (kepenų funkcijos sutrikimas).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdant gydymą Tegsedi gydytojas patikrins kraujo kūnelių skaičių, kepenų funkciją, inkstų funkciją, vitamino A ir baltymo kiekį šlapime. Be to, Jums gali atlikti testą, kad įsitikintų, jog nesate nėščia. Nebent gydytojas aiškiai nurodys vartoti vaisto, gydymas Tegsedi jums bus skiriamas tik tuo atveju, kai visų šių tyrimų rezultatai bus priimtini, o nėštumo testas bus neigiamas. Gydymo metu

gydytojas reguliariai kartos šiuos tyrimus. Svarbu, kad Jums būtų reguliariai atliekami kraujo ir šlapimo tyrimai visą laiką, kol vartojate Tegsedi.

Trombocitopenija

Tegsedi gali sumažinti skaičių kraujo plokštelių, kurios dalyvauja kraujo krešėjime (trombocitų), todėl gydant Tegsedi bet kuriuo metu gali išsivystyti būklė, vadinama trombocitopenija (žr. 4 skyrių). Kai trombocitų yra per mažai, pvz., trombocitopenijos atveju, kraujas nesukreša tiek, kad galėtų sustabdyti kraujavimą. Dėl to gali susidaryti kraujosruvos (mėlynės) ar atsirasti kitų sunkesnių problemų, pvz., gausius kraujavimas arba vidinis kraujavimas. Prieš skiriant gydymą ir vėliau reguliariai viso gydymo Tegsedi kurso metu gydytojas tikrins trombocitų skaičių kraujyje. Dėl sunkaus kraujavimo rizikos, kurią lemia mažas kraujo plokštelių (trombocitų) skaičius, svarbu, kad visą laiką, kol vartosite Tegsedi, Jums būtų reguliariai atliekami kraujo tyrimai. Nutraukus gydymą Tegsedi kraujo tyrimą reikia atlikti praėjus 8 savaitėms po gydymo.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu jums atsiranda nepaaiškinamų kraujosruvų (mėlynių) arba smulkių raudonų dėmelių odoje (vadinamųjų petechijų), jei iš odos žaizdelių kraujuoja ir nesustoja arba jei žaizdelės šlapioja, jei kraujuoja dantenos ar iš nosies, jei yra kraujavimo požymių šlapime ar išmatose, jei yra kraujavimo požymių akių baltymuose. Nedelsdami kreipkitės pagalbos, jei jums atsiranda kaklo sustingimas ar pasireiškia neįprastas ir intensyvus galvos skausmas, nes šių simptomų priežastis gali būti kraujavimas į galvos smegenis.

Glomerulonefritas / inkstų sutrikimai

Glomerulonefritas yra inkstų liga, kai jie neveikia tinkamai dėl uždegimo ir inkstų pakenkimo. Kai kuriems pacientams, kurie gydėsi inotersenu, atsirado ši būklė. Glomerulonefrito simptomai yra šlapimo putojimas, rausva ar ruda šlapimo spalva, kraujas šlapime ir sumažėjęs įprastinis šlapimo kiekis.

Kai kuriems inotersenu gydytiems pacientams taip pat pablogėjo inkstų funkcija, bet glomerulonefritas nebuvo diagnozuotas.

Prieš skiriant gydymą ir vėliau reguliariai gydymo Tegsedi metu gydytojas tikrins inkstų funkciją. . Dėl inkstų sutrikimų rizikos svarbu, kad visą laiką, kol vartosite Tegsedi, Jums būtų reguliariai atliekami kraujo tyrimai. Nutraukus gydymą Tegsedi inkstų funkcijos tyrimą reikia atlikti praėjus 8 savaitėms po gydymo. Jei susirgsite glomerulonefritu, gydytojas jums skirs gydymą nuo šios ligos.

Vitamino A stoka

Tegsedi gali sumažinti vitamino A (dar vadinamo retinoliu) kiekį Jūsų organizme. Gydytojas atliks tyrimą ir, jei kiekis bus mažas, tą reikės ištaisyti ir panaikinti bet kokius dėl to atsiradusius simptomus prieš pradedant gydymą Tegsedi. Sumažėjusio vitamino A kiekio simptomai:

- akių sausumas, pablogėjęs matymas, pablogėjęs regėjimas prieblandoje, neryškus matymas ar matymas lyg per rūką.

Jei vartojant Tegsedi atsiranda kokių nors regėjimo problemų ar kokių nors kitų problemų su akimis, pasitarkite su gydytoju. Prireikus gydytojas gali jus nukreipti akių ligų specialisto patikrinimui.

Gydymo Tegsedi metu gydytojas Jūsų paprašys kasdien vartoti vitamino A papildą.

Vitamino A perteklius ar stoka gali sutrikdyti negimusio kūdikio vystymąsi. Todėl prieš pradedant vartoti Tegsedi vaisingo amžiaus moteris turi įsitikinti, kad yra nenėščia, ir naudoti veiksmingas kontracepcijos (nėštumo kontrolės) priemones (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymas“).

Jei planuojate pastoti, turite nutraukti inoterseno ir vitamino A papildų vartojimą ir, prieš mėgindama pastoti, įsitikinti, kad vitamino A kiekis jūsų organizme vėl yra normalus.

Jeigu neplanuotai pastojote, inoterseno vartojimą turite nutraukti. Tačiau dėl ilgiau trunkančio Tegsedi aktyvumo mažesnis vitamino A kiekis organizme gali išlikti. Nežinoma, ar pirmąjį nėštumo trimestrą toliau vartojant 3 000 TV vitamino A papildą galima pakenkti negimusiam kūdikiui, tačiau šios dozės

viršyti negalima. Jeigu vitamino A kiekis jūsų organizme vis tiek yra sumažėjęs, antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą turite vėl pradėti vartoti vitamino A, nes trečiąjį nėštumo trimestrą gresia didesnė vitamino A stokos rizika.

Kepenų pažeidimas ir stebėjimas

Tegsedi gali sukelti sunkius kepenų sutrikimus. Prieš pradėdant vartoti inoterseną, reikia atlikti kraujo tyrimą, siekiant patikrinti, ar kepenys veikia tinkamai. Taip pat šie kraujo tyrimai Jums turės būti reguliariai atliekami, kol vartosite šį vaistą. Svarbu, kad Jums būtų reguliariai atliekami šie kraujo tyrimai visą laiką, kol vartojate Tegsedi.

Kepenų transplantato atmetimas

Jeigu buvo atlikta kepenų transplantacija, pasakykite apie tai savo gydytojui prieš pradėdami vartoti Tegsedi. Gauta pranešimų apie kepenų transplantato atmetimo atvejus Tegsedi gydytiems pacientams. Todėl gydytojas nuolat jus stebės gydymo Tegsedi metu.

Vaikams ir paaugliams

Tegsedi negalima vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus.

Kiti vaistai ir Tegsedi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jūs jau vartojate vieną iš šių:

- vaistų, skirtų išvengti kraujo krešulių susidarymo arba mažinančių trombocitų kiekį kraujyje, pvz., acetilsalicilo rūgštį, hepariną, varfariną, klopidoogrelį, rivaroksabaną ir dabigatraną;
- bet kurių vaistų, kurie gali sutrikdyti inkstų funkciją arba pakenkti inkstams, pvz., sulfonamidų (kurie vartojami kaip antibakteriniai vaistai), anilidų (vartojamų karščiavimui mažinti, skausmui ir sopuliams malšinti), aldosterono antagonistų (vartojamų kaip šlapimą varantys) ir natūralių opijaus alkaloidų ar kitų opioidų (vartojamų skausmo gydymui).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Vaisingo amžiaus moterys

Tegsedi sumažina vitamino A kiekį organizme. Šis vitaminas yra svarbus normaliam vaisiaus vystymuisi nėštumo laikotarpiu. Nežinoma, ar vitamino A papildų vartojimas gali kompensuoti vitamino A stokos riziką, kuri gali pakenkti negimusiam kūdikiui (žr. pirmesnę skyrių „*Įspėjimai ir atsargumo priemonės*“). Jei esate vaisinga moteris, turite naudoti veiksmingas nėštumo kontrolės priemones ir prieš pradėdama vartoti Tegsedi įsitikinti, kad esate nenėščia.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, Tegsedi vartoti negalite, nebent vartoti vaisto aiškiai nurodė gydytojas.

Žindymas

Inotersenas gali patekti į motinos pieną. Negalima at mesti rizikos žindomam kūdikiui. Reikia pasitarti su gydytoju, kad nuspręstumėte, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą Tegsedi.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Tegsedi neveikia gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Tegsedi sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 1,5 ml yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Tegsedi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama Tegsedi dozė yra viena 284 mg inoterseno dozė.

Vaisto dozę reikia leisti vieną kartą per savaitę. Visas vėlesnes dozes reikia suleisti vieną kartą per savaitę, visada tą pačią savaitės dieną.

Vartojimo būdas ir metodas

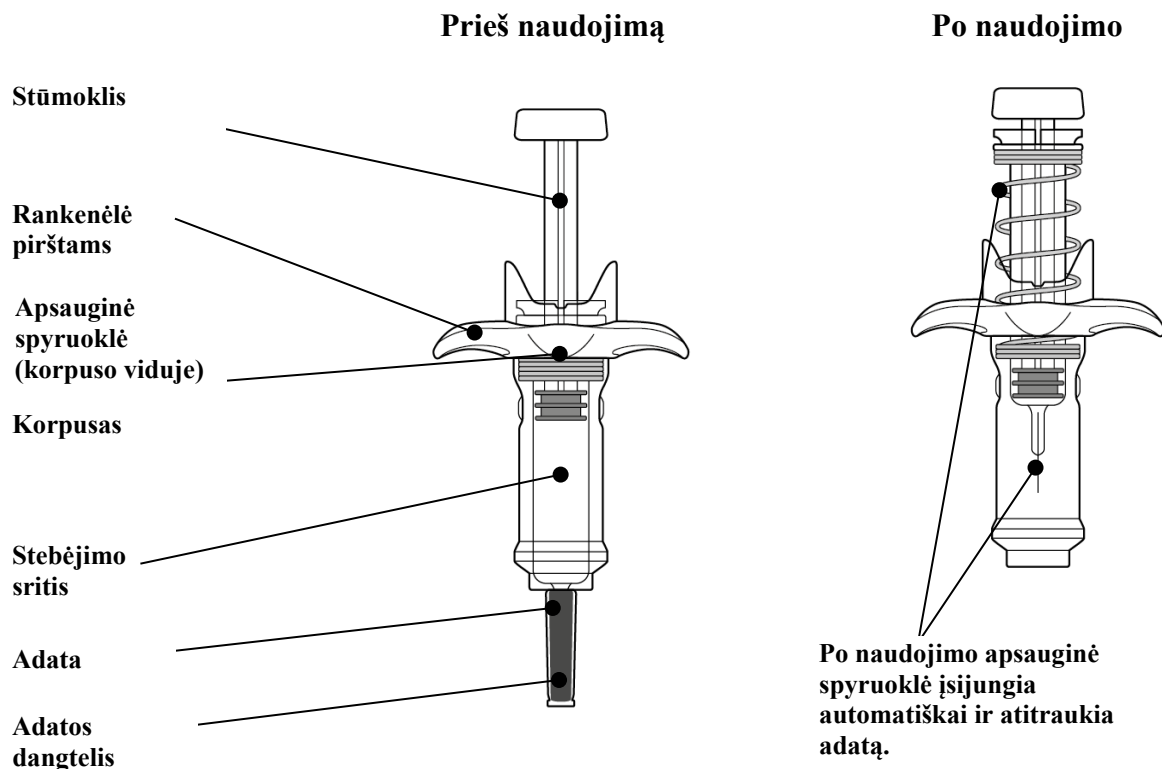
Tegsedi skirtas tik injekcijoms po oda (leisti po oda).

Vartotojo instrukcija

Prieš pradėdant naudoti užpildytą švirkštą gydytojas Jums ar Jus prižiūrinčiam asmeniui parodys, kaip reikia teisingai tai daryti. Jei Jūs (arba Jus prižiūrintis asmuo) norite paklausti, klauskite gydytojo.

Prieš pradėdami naudoti užpildytą švirkštą ir, kaskart gavę pakartotinį receptą, perskaitykite naudojimo instrukcijas. Gali atsirasti naujos informacijos.

Dalių aprašymas



Kiekviename užpildytame švirkšte yra viena dozė, kuri yra skirta vartoti tik vieną kartą.

ĮSPĖJIMAI

Nenuimkite adatos dangtelio, kol nepereisite prie šių instrukcijų **6 etapo** ir nebūsité pasiruošę suleisti Tegsedi.

Neleiskite savo švirkštu naudotis kitam asmeniui ir nenaudokite švirkšto pakartotinai.

Nenaudokite užpildyto švirkšto, jei jis nukrito ant kieto paviršiaus arba buvo sugadintas.

Neužšaldykite užpildyto švirkšto.

Bet kuriuo iš pirmiau minėtų atvejų užpildytą švirkštą išmeskite į aštrių atliekų talpyklę ir naudokite kitą naują užpildytą švirkštą.

PARUOŠIMAS

1. Surinkite priemones

- 1 užpildytą švirkštą iš šaldytuvo
- 1 spirite suvilgytą šluostę (netiekiamo)
- 1 medvilninį ar marlės tamponėlį (netiekiamo)
- 1 nepraduriamą (aštrių atliekų) talpyklę (netiekiamo)

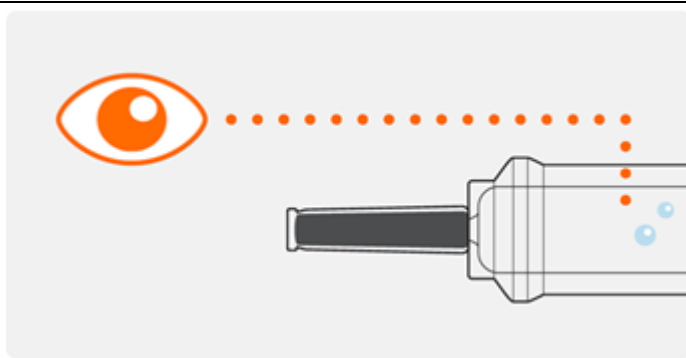
Neatlikite vaisto injekcijos, kol nesurinkote visų išvardintų priemonių.

2. Pasiruoškite užpildyto švirkšto naudojimui

- Išimkite iš dėžutės plastmasinį padėklą ir patikrinkite galiojimo datą. Nenaudokite, jei galiojimas baigėsi.
- Prieš atlikdami injekciją 30 minučių palaukite, kol užpildytas švirkštas sušils iki kambario temperatūros (20 °C – 25 °C). Jokiais kitais būdais **nešildykite** užpildyto švirkšto. Pavyzdžiui, **nešildykite** mikrobangų krosnelėje ar karštame vandenyje, ar netoli kitų šilumos šaltinių.
- Paimkite užpildytą švirkštą nuo padėklo laikydami švirkšto korpusą.

Nejudinkite stūmoklio.

3. Patikrinkite vaistus užpildytame švirkšte.

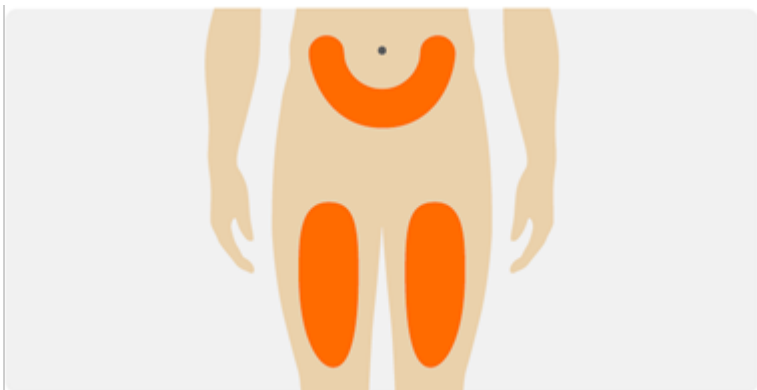


Apžiūros vietą patikrinkite, įvertinkite, ar tirpalas yra skaidrus ir bespalvis, ar šviesiai geltonas. Tirpale normalu yra matyti oro burbuliukų. Nieko dėl to nereikia daryti.

Nenaudokite, jei tirpalas atrodo drumstas, pakeitęs spalvą arba jei jame yra dalelių.

Jei tirpalas atrodo drumstas, pakeitęs spalvą ar jeigu jame yra dalelių, užpildytą švirkštą išmeskite į aštrių atliekų talpyklę ir naudokite kitą naują užpildytą švirkštą.

4. Pasirinkite injekcijos vietą



Pasirinkite injekcijos vietą ant pilvo arba priekinėje šlaunies dalyje.

Injekcijos vietą taip pat galima pasirinkti žasto išorinėje pusėje, jei Tegsedi injekciją atliks jus prižiūrintis asmuo.

Nešvirkškite aplink bambą 3 cm atstumu esančioje srityje.

Nešvirkškite visą laiką į tą pačią vietą.

Nešvirkškite ten, kur yra odos kraujosruva (mėlynė), jautrus, paraudęs ar kietas paviršius.

Nešvirkškite tatuiruočių, randų ar pažeistos odos srityse.

Nešvirkškite per rūbus.

5. Nuvalykite injekcijos vietą



Nusiplaukite rankas su muilu ir vandeniu.

Sukamuoju judesiu nuvalykite injekcijos vietą alkoholyje suvilgyta servetėle. Palaukite, kad oda išdžiūtų. Prieš injekciją šios vietos nebelieskite.

INJEKCIJA

6. Nuimkite adatos dangtelį

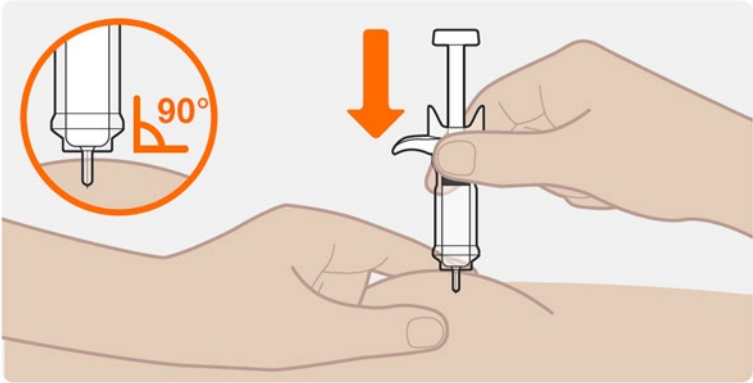
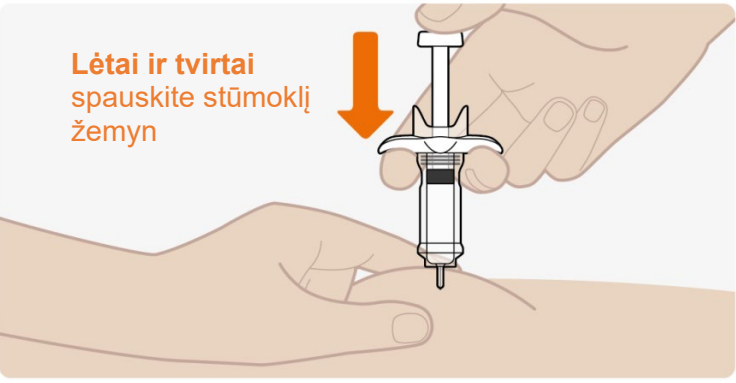


Laikykite užpildytą švirkštą už korpuso, adatą pasukite nuo savęs. Nuimkite adatos dangtelį jį tiesiai patraukdami. Dangtelio nesukinėkite.

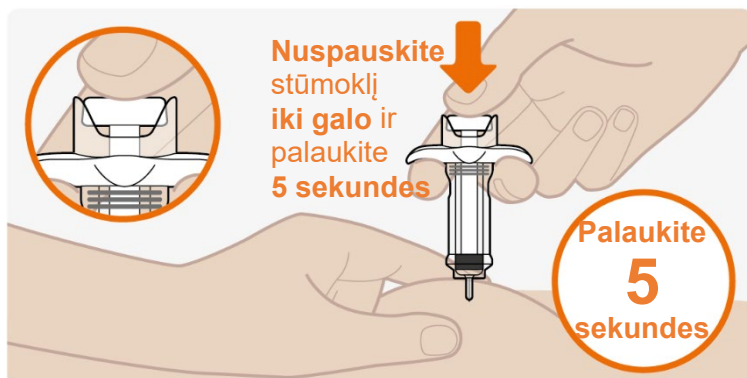
Ant adatos galo galite matyti skysčio lašelį. Tai normalu.

Nelieskite stūmoklio, kad jo nepaspaustumėte prieš tai, kai būsite pasiruošę atlikti injekciją.

Nenuimkite adatos dangtelio. Nuimkite tik prieš pat injekcijos atlikimą.

	Nenuimkite dangtelio laikydami užpildytą švirkštą už stūmoklio. Visada laikykite tik švirkšto korpusą. Saugokite, kad adata nesiliestų prie jokių paviršių. Iš užpildyto švirkšto nešalinkite oro burbuliukų. Nedėkite dangtelio atgal ant užpildyto švirkšto.
7. Įdurkite adatą 	Laikykite užpildytą švirkštą viena ranka. Prilaikykite aplink injekcijos vietą esančią odą, kaip jums parodė sveikatos priežiūros specialistas. Galite lengvai suspausti odą injekcijos vietoje arba galite atlikti injekciją to nedarydami. Pasirinktoje injekcijos vietoje 90° kampu lėtai įveskite adatą į odą iki galo. Nelaikykite užpildyto švirkšto už stūmoklio, nestumkite stūmoklio įvesdami adatą.
8. Pradėkite leisti 	Lėtai ir tvirtai spauskite stūmoklį iki galo, kol pilnai suleisite vaistus. Patikrinkite, kad adata būtų pilnai įvesta injekcijos vietoje, kol leisite vaistus. Svarbu stūmoklį spausti iki pat galo. Užpildytame švirkšte gali pasigirsti trakstelėjimas stumiant stūmoklį žemyn. Tai normalu. Tai nereiškia, kad injekcija baigta. Stūmoklis injekcijos pabaigoje gali sunkiau judėti. Gali prireikti kiek stipriau paspausti, kad tikrai paspaustumėte jį iki galo. Nepaleiskite stūmoklio.

9. Spauskite stūmoklį žemyn



Tvirtai spauskite stūmoklį injekcijos pabaigoje. Laikykite stūmoklį pilnai paspaustą ir palaukite **5 sekundes**. Jei stūmoklį atleisite per anksti, gali ištekti vaistai.

Stūmoklis pradės automatiškai kilti, tai reiškia, kad jis buvo nuspaustas iki galo.

Paspauskite žemyn dar kartą, jei stūmoklis nepradės automatiškai kilti.

10. Užbaikite injekciją



Iš lėto pakelkite stūmoklį ir leiskite apsauginei spyruoklei automatiškai atitraukti stūmoklį į viršų.

Dabar adata turi būti saugiai atitraukta užpildytame švirkšte, o apsauginio mechanizmo spyruoklė turi matytis stūmoklio išorėje.

Kai stūmoklis sustoja, injekcija yra baigta.

Jei stūmoklis automatiškai nepasikelia po to, kai atleidžiate spaudimą, reiškia, kad apsauginė spyruoklė neįsijungė ir stūmoklį reikia dar kartą stipriau paspausti.

Netraukite stūmoklio rankomis atgal patys. Pakelkite visą užpildytą švirkštą statmenai aukštyn.

Nebandykite grąžinti dangtelį ant atitrauktos adatos.

Netrinkite injekcijos vietos.

ATLIEKŲ TVARKYMAS IR PRIEŽIŪRA

Panaudoto užpildyto švirkšto atliekų tvarkymas



Panaudotą užpildytą švirkštą idėkite į aštrių atliekų talpyklę iškart po jo panaudojimo. Nemeskite užpildyto švirkšto su buitinėmis atliekomis.

Ką daryti pavartojus per didelę Tegsedi dozę?

Kreipkitės į gydytoją arba vaistininką arba nelaukdami važiuokite į ligoninės priėmimo skyrių, net ir tada, kai nejaučiate jokių simptomų.

Pamiršus pavartoti Tegsedi

Praleidus planuotą Tegsedi dozę, ją reikia suleisti kuo greičiau, tačiau ši dozė neleidžiama, jei planinis dozės leidimas numatytas per artimiausias dvi dienas, šiuo atveju užmiršta dozė praleidžiama, o kita dozė leidžiama tada, kada yra numatyta pagal planą.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Tegsedi

Nenutraukite Tegsedi vartojimo, jei to nenurodė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Jeigu jums pasireiškia toliau nurodytas šalutinis poveikis, nutraukite Tegsedi vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

- Simptomai, kurie gali būti glomerulonefrito požymiai (kai inkstai neveikia tinkamai), pvz., šlapimo putojimas, rausva ar ruda šlapimo spalva, kraujas šlapime ir sumažėjęs įprastinis šlapimo kiekis. Glomerulonefritas yra dažnas inoterseno šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).
- Simptomai, kurie gali būti trombocitopenijos požymiai (kai dėl mažo kraujo plokštelių skaičiaus nekreša kraujas), pvz., nepaaiškinamų kraujosruvų (mėlynų) arba smulkių raudonų dėmelių odoje (vadinamųjų petechijų) atsiradimas, jei susižeidus iš odos kraujuoja ir nesustoja arba sunkiasi kraujas (šlapioja), jei kraujuoja dantenos ar iš nosies, jei yra kraujavimo požymių šlapime ar išmatose, jei yra kraujavimo požymių akių baltymuose. Mažas kraujo plokštelių skaičius yra labai dažnas inoterseno šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).
- Simptomai, kurie gali rodyti kepenų pažeidimą, pvz., akių arba odos pageltimas arba tamsus šlapimas, kuriuos gali lydėti odos niežulys, skausmas viršutinėje dešinėje skrandžio dalyje (pilve),

sumažėjęs apetitas, kraujavimas arba lengviau nei įprastai susidaranti kraujosruvos arba nuovargio pojūtis.

Nedelsdami kreipkitės pagalbos, jei jums atsiranda kaklo sustingimas ar pasireiškia neįprastas ir intensyvus galvos skausmas, nes šių simptomų priežastis gali būti kraujavimas į galvos smegenis.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Eritrocitų (raudonųjų kraujo ląstelių) skaičiaus sumažėjimas, dėl to oda tampa blyški, taip pat gali pasireikšti silpnumas ir kvėpuojant gali trūkti oro (anemija).
- Galvos skausmas.
- Vėmimas arba pykinimas.
- Kūno temperatūros padidėjimas.
- Šalčio (šaltkrėčio) pojūtis ir drebulys.
- Injekcijos vietos skausmas, paraudimas, niežulys ar kraujosruvos (mėlynės).
- Čiurnos srities, pėdų ar rankų pirštų patinimas (periferinė edema).

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Leukocitų (baltųjų kraujo ląstelių), vadinamų eozinofilais, skaičiaus padidėjimas kraujyje (eozinofilija).
- Apetito sumažėjimas.
- Alpimo ar svaigimo pojūtis, ypač atsistojant (žemas kraujospūdis, hipotonija).
- Kraujosruvų (mėlynių) susidarymas.
- Kraujo susikaupimas audiniuose, kuris panašus į didelę mėlynę (hematoma).
- Niežulys.
- Išbėrimas.
- Inkstų funkcijos pakenkimas, pereinantis į inkstų funkcijos sutrikimą arba inkstų nepakankamumą.
- Kraujo ir šlapimo tyrimų rezultatų pakitimai (gali rodyti kepenų bei inkstų pakenkimą).
- Panašūs į gripą simptomai, pvz., aukšta temperatūra, skausmai ir šaltkrėtis (į gripą panašus susirgimas).
- Injekcijos vietos patinimas ar odos spalvos pasikeitimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Alerginė reakcija.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Tegsedi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, padėklo po „Tinka iki“ ir užpildyto švirkšto po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Tegsedi galima laikyti ne šaldytuve iki 6 savaičių žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Jeigu vaistas laikomas ne šaldytuve ir nesuvartojamas per 6 savaites, tuomet jį reikia išmesti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pastebėjus, kad turinys neskaidrus ir jame yra dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Tegsedi sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra inotersenas.
- Kiekviename mililitre yra 189 mg inoterseno (inoterseno natrio druskos pavidalu). Kiekviename 1,5 ml tirpalo užpildytame švirkšte yra 284 mg inoterseno (inoterseno natrio druskos pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra injekcinis vanduo, natrio hidroksidas ir vandenilio chlorido rūgštis (žr. „Tegsedi sudėtyje yra natrio“ 2 skyriuje).

Tegsedi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tegsedi yra skaidrus, bespalvis arba šviesiai gelsvas injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte (injekcija).

Tegsedi tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 1 arba 4 užpildyti švirkštai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.