

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tegsedi 284 mg soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa mimlija għal-lest

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml fih 189 mg inotersen (bħala inotersen sodium).

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 284 mg inotersen (bħala inotersen sodium) f'1.5 mL ta' soluzzjoni.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

Soluzzjoni ċara, bla kulur għal safra ċara (pH 7.5 – 8.8)

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Tegsedi huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'polinewropatija ta' stadju 1 jew stadju 2 b'amijolojdoži ta' transthyretin ereditarja (hATTR).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda minn tabib u għandha tibqa' taht is-superviżjoni ta' tabib esperjenzat fil-kura ta' pazjenti b'amijolojdoži ta' transthyretin ereditarja.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija 284 mg inotersen permezz ta' injezzjoni taht il-ġilda. Id-doži għandhom jingħataw darba fil-ġimgħa. Għall-konsistenza tad-dożaġġ, il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirċievu l-injezzjoni fl-istess jum kull ġimgħa.

Aġġustament fid-doża f'każ ta' tnaqqis fl-għadd tal-pjastrini

Inotersen huwa assoċjat ma' tnaqqis fl-għadd tal-pjastrini, li jista' jirriżulta fi trombocitopenja. Id-dożaġġ għandu jiġi aġġustat skont il-valuri tal-laboratorju kif ġej:

Tabella 1. Rakkomandazzjonijiet tal-monitoraġġ u tad-dożaġġ skont l-għadd tal-pjastrini għal inotersen

Għadd tal-pjastrini ($\times 10^9/L$)	Frekwenza tal-monitoraġġ	Dożaġġ
> 100	Kull ġimgħatejn	Id-dożaġġ kull ġimgħa għandu jitkompla.
≥ 75 sa < 100*	Kull ġimgħa	Il-frekwenza tad-dożaġġ għandha titnaqqas għal 284 mg kull ġimgħatejn
< 75*	Darbtejn fil-ġimgħa sa 3 valuri suċċessivi 'l fuq minn 75 imbagħad monitoraġġ kull ġimgħa.	Id-dożaġġ għandu jiekaf b'mod temporanju sa 3 valuri suċċessivi > 100. Mal-bidu mill-ġdid tal-kura, il-frekwenza tad-doża għandha titnaqqas għal 284 mg kull ġimgħatejn.

< 50 ^{††}	Darbtejn fil-ġimgħa sa 3 valuri suċċessivi 'l fuq minn 75 imbagħad monitoraġġ kull ġimgħa. Għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ aktar frekwenti jekk hemm preżenti fatturi ta' riskju addizzjonali għal fsada.	Id-dożaġġ għandu jieqaf b'mod temporanju sa 3 valuri suċċessivi > 100. Mal-bidu mill-ġdid tal-kura, il-frekwenza tad-doża għandha titnaqqas għal 284 mg kull ġimgħa. Għandhom jiġi kkunsidrati l-kortikosteroidi jekk hemm preżenti fatturi ta' riskju addizzjonali għal fsada.
< 25 [†]	Kuljum sa 2 valuri suċċessivi 'l fuq minn 25. Imbagħad monitoraġġ darbtejn f'ġimgħa sa 3 valuri suċċessivi 'l fuq minn 75. Imbagħad monitoraġġ kull ġimgħa sakemm ikun stabbli.	Il-kura għandha titwaqqaf. Huma rrakkomandati l-kortikosteroidi.

* Jekk it-test sussegwenti jikkonferma r-riżultat tat-test inizjali, il-frekwenza tal-monitoraġġ u tad-dożaġġ għandhom jiġi aġġustati kif irrakkomandat fit-tabella.

† Fatturi ta' riskju addizzjonali għal fsada jinkludu età >60 sena, li wiehed jirċievi prodotti mediċinali antikoagulanti jew kontra l-pjastrini, u /jew storja preċedenti ta' avvenimenti maġġuri ta' fsada

† Huwa rrakkomandat ħafna li, sakemm ma jiġux kontraindikati l-kortikosteroidi, il-pazjent jirċievi terapija bi glukokortikoidi sabiex jitregġa' t-tnaqqis tal-pjastrini. Il-pazjenti li jwaqqfu terapija b'inotersen minhabba għadd tal-pjastrini taħt $25 \times 10^9/L$ m'għandhomx jerġgħu jibdew it-terapija.

Dozi maqbuża

Jekk tinqabeż doża ta' inotersen, id-doża li jmiss għandha tingħata malajr kemm jista' jkun, sakemm id-doża skedata li jmiss tkun fi żmien jumejn, li f'dak il-każ id-doża maqbuża għandha tinqabeż u għandha tingħata d-doża li jmiss kif skedat.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif jew moderat (ara sezzjoni 5.2). Inotersen m'għandux jintuża f'pazjenti bi proporzjon ta' proteina għal kreatinina fl-awrina (UPCR) ta' $\geq 113 \text{ mg/mmol}$ (1 g/g) jew rata tal-filtrazzjoni glomerulari (eGFR, estimated glomerular filtration rate) ta' $< 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (ara sezzjoni 4.3).

Minhabba r-riskju ta' glomerulonefrite u tnaqqis possibbli fil-funzjoni tal-kliwi, UPCR u eGFR għandhom jiġi mmonitorjati waqt kura b'inotersen (ara sezzjoni 4.4). Jekk tiġi kkonfermata glomerulonefrite akuta, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif permanenti tal-kura.

Indeboliment tal-fwied

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat (ara sezzjoni 5.2). Inotersen m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti li jsirilhom trapjant tal-fwied

Inotersen ma ġiex evalwat f'pazjenti li jsirilhom trapjant tal-fwied. Għalhekk, huwa rrakkomandat li inotersen għandu jitwaqqaf f'individwi li jsirilhom trapjant tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' inotersen fit-tfal u fl-adolesxenti taħt l-età ta' 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal taħt il-ġilda biss. Kull siringa mimlija għal-lest għandha tintuża darba biss.

L-ewwel injezzjoni mogħtija mill-pazjent jew mill-persuna li tindokra għandha ssir taħt il-gwida ta' professjonista tal-kura tas-saħħa kkwalifikat b'mod xieraq. Il-pazjenti u/jew il-persuni li jindokraw għandhom jitharrġu fl-ġhoti taħt il-ġilda ta' Tegsedi.

Is-siti għall-injezzjoni jinkludu l-addome, il-parti ta' fuq tal-koxxa, jew il-parti ta' barra tal-parti ta' fuq tad-driegħ. Huwa importanti li s-siti jitbiddlu għal kull injezzjoni. Jekk jiġi injettat fil-parti ta' fuq tad-driegħ, l-injezzjoni għandha tingħata minn persuna oħra. L-injezzjoni għandha tiġi evitata fil-qadd u f'siti oħra fejn tista' sseħħ pressjoni jew imissu l-hwejjegħ. Tegsedi m'għandux jiġi injettat fil-partijiet tal-marda jew korriment tal-ġilda. It-tatwaġġi u ċ-ċikatriċi wkoll għandhom jiġu evitati.

Is-siringa mimlija għal-lest għandha tithalla tilhaq temperatura ambjentali qabel l-injezzjoni. Din għandha titneħħa minn hażna fi friġġ tal-inqas 30 minuta qabel l-użu. M'għandhomx jintużaw modi oħra biex tissaħħan.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Għadd tal-pjastrini $< 100 \times 10^9/L$ qabel il-kura.

Proporzjon ta' proteina għall-kreatinina fl-awrina (UPCR, urine protein to creatinine ratio) $\geq 113 \text{ mg/mmol}$ (1 g/g) qabel il-kura.

Rata tal-filtrazzjoni glomerulari stmata (eGFR, estimated glomerular filtration rate) $< 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.

Indeboliment tal-fwied sever.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tromboċitopenja

Inotersen huwa assoċjat ma' tnaqqis fl-għadd tal-pjastrini, li jista' jirriżulta fi tromboċitopenja fi kwalunkwe hin matul il-kura (ara sezzjoni 4.8). L-għadd tal-pjastrini għandu jiġi mmonitorjat kull ġimagħtejn waqt il-kors kollu tal-kura b'inotersen u għal 8 ġimgħat wara t-twaqqif tal-kura. Ir-rakkomandazzjonijiet għall-aġġustamenti għall-monitoraġġ tal-frekwenza u tad-dożaġġ ta' inotersen huma speċifikati f'Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrappurtaw lit-tabib tagħhom immedjatament jekk jesperjenzaw xi sinjali ta' fsada mhux tas-soltu jew mdewma (eż. tbengila, tbengil spontanju, fsada taħt il-konjuntiva, jinfargu, fsada mill-hanek, demm fl-awrina jew fl-ippurgar, fsada fl-abjad tal-ġhajnejn), ebusija fl-ġhonq jew uġiġħ ta' ras sever atipiku minhabba li dawn is-sintomi jistgħu jkunu kkawżati minn fsada fil-moħħ.

Għandha tintuża kawtela speċjali f'pazjenti anzjani, f'pazjenti li jkunu qed jieħdu prodotti mediċinali antitrombotiċi, prodotti mediċinali kontra l-pjastrini, jew prodotti mediċinali li jistgħu jbaxxu l-għadd tal-pjastrini (ara sezzjoni 4.5), u f'pazjenti bi storja preċedenti ta' avvenimenti maġġuri ta' fsada.

Glomerulonefrite/ tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi

Seħħet glomerulonefrite f'pazjenti kkurati b'inotersen (ara sezzjoni 4.8). Ġie osservat ukoll tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi f'numru ta' individwi mingħajr sinjali ta' glomerulonefrite (ara sezzjoni 4.8).

UPCR u eGFR għandhom jiġu mmonitorjati kull 3 xhur jew aktar frekwenti, kif indikat klinikament, abbażi ta' storja ta' marda tal-kliwi kronika u/jew amilojdozi tal-kliwi. UPCR u eGFR għandhom jiġu mmonitorjati għal 8 ġimgħat wara t-twaqqif tal-kura. Pazjenti b'UPCR aktar minn jew daqs darbtejn il-limitu massimu tan-normal, jew eGFR < 60 ml/min, li jiġi kkonfermat minn ittestjar ripetut u fin-nuqqas ta' spjegazzjoni alternattiva, għandhom jiġu mmonitorjati kull 4 ġimgħat.

Fil-każ ta' tnaqqis fl-eGFR > 30 %, fin-nuqqas ta' spjegazzjoni alternattiva, il-waqfien temporanju tad-dożaġġ ta' inotersen għandu jiġi kkunsidrat pendent minn aktar evalwazzjoni tal-kawża.

Fil-każ ta' UPCR ≥ 2 g/g (226 mg/mmol), li jiġi kkonfermat minn ittestjar ripetut, id-dożaġġ ta' inotersen għandu jitwaqqaf b'mod temporanju waqt li ssir aktar evalwazzjoni ta' glomerulonefrite akuta. Inotersen għandu jitwaqqaf b'mod permanenti jekk tiġi kkonfermata glomerulonefrite akuta. Jekk tiġi eskluża l-glomerulonefrite, id-dożaġġ jista' jtkompla jekk jiġi indikat klinikament u wara titjib tal-funzjoni tal-kliwi (ara sezzjoni 4.3).

Għandu jiġi kkunsidrat bidu kmieni ta' terapija immunosoppressiva jekk tiġi kkonfermata dijanjozi ta' glomerulonefrite.

Għandha tintuża l-kawtela bi prodotti mediċinali nefrotossiċi u prodotti mediċinali oħra li jistgħu jindebaw il-funzjoni tal-kliwi (ara sezzjoni 4.5).

Defiċjenza tal-Vitamina A

Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni, inotersen mistenni jnaqqas il-vitamina A fil-plażma (retinol) taħt livelli normali (ara sezzjoni 5.1).

Livelli tal-vitamina A (retinol) fil-plażma taħt il-limitu anqas min-normal għandhom jiġu korretti u kwalunkwe sintomu jew sinjal okulari ta' defiċjenza tal-vitamina A għandu jiġi riżolt qabel il-bidu ta' inotersen.

Il-pazjenti li jirċievu inotersen għandhom jieħdu supplimentazzjoni orali ta' madwar 3 000 IU vitamina A kuljum sabiex inaqqsu r-riskju potenzjali ta' tossiċità okulari minhabba defiċjenza tal-vitamina A. Huwa rrakkomandat riferiment għal valutazzjoni oftalmoloġika jekk il-pazjenti jiżviluppaw sintomi okulari li jkunu konsistenti ma' defiċjenza tal-vitamina A, inkluż: vista billejl imnaqqsa jew ma jarawx billejl, għajnejn xotti persistenti, infjammazzjoni fl-għajnejn, infjammazzjoni jew ulċerazzjoni korneali, ħxuna tal-kornea, perforazzjoni korneali.

Waqt l-ewwel 60 jum tat-tqala, kemm livelli għoljin wisq kif ukoll baxxi wisq tal-vitamina A jistgħu jiġu assoċjati ma' riskju miżjud ta' malformazzjoni tal-fetu. Għalhekk, it-tqala għandha tiġi eskluża qabel il-bidu tal-kura u nisa li jistgħu joħorgu tqal għandhom jipprattikaw kontraċezzjoni effettiva (ara sezzjoni 4.6). Jekk mara beħsiebha tohroġ tqila, inotersen u s-supplimentazzjoni tal-vitamina A għandhom jitwaqqfu u l-livelli tal-vitamina A fil-plażma għandhom jiġu mmonitorjati u jkunu rritornaw għan-normal qabel tiġi ppruvata l-konċezzjoni.

F'każ ta' tqala mhux ippjanata, inotersen għandu jitwaqqaf. Minhabba n-nofs haġja ta' inotersen (ara sezzjoni 5.2), jista' jiżviluppa defiċit tal-vitamina A anki wara t-twaqqif tal-kura. Ma tista' tingħata l-ebda rakkomandazzjoni jekk għandhiex jew m'għandhiex titwaqqaf is-supplimentazzjoni tal-vitamina A waqt l-ewwel trimestru ta' tqala mhux ippjanata. Jekk is-supplimentazzjoni tal-vitamina A titkompla, id-doża ta' kuljum m'għandhiex taqbeż 3 000 IU kuljum, minhabba n-nuqqas ta' data li tappoġġja dozi oġġla. Wara dan, għandha titkompla supplimentazzjoni tal-vitamina A ta' 3 000 IU kuljum fit-tieni u t-tielet trimestru jekk il-livelli ta' retinol fil-plażma ma jkunux għadhom irritornaw għan-normal, minhabba r-riskju miżjud ta' defiċjenza tal-vitamina A fit-tielet trimestru..

Mhux magħruf jekk is-supplimentazzjoni tal-vitamina A fit-tqala hijiex ser tkun biżżejjed biex tipprevjeni defiċjenza tal-vitamina A jekk il-mara tqila tkompli tirċievi inotersen. Madankollu, iż-żieda fis-supplimentazzjoni tal-vitamina A għal aktar minn 3 000 IU kuljum waqt it-tqala aktarx ma

jikkoreġix il-livelli ta' retinol fil-plażma minhabba l-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' inotersen u jista' jagħmel il-ħsara lill-omm u lill-fetu.

Monitoraġġ tal-fwied u ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina

Transaminases elevati jseħħu b'mod komuni f'pazjenti ttrattati b'inotersen. Ġew irrappurtati wkoll każijiet serji ta' ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina (DILI, *drug induced liver injury*), inklużi każijiet li jiehdu żmien twil sakemm jibdew (sa sena). Il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi evalwata qabel jinbeda t-trattament b'inotersen. L-enzimi tal-fwied għandhom jitkejlu 4 xhur wara l-bidu ta' kura b'inotersen u kull sena wara dan jew aktar frekwenti kif indikat klinikament. Evalwazzjoni klinika u testijiet ta' kejl tal-funzjoni tal-fwied fil-pront għandhom isiru preferibbilment fi żmien 72 siegħa f'pazjenti li jirrappurtaw sintomi li jistgħu jindikaw ħsara fil-fwied, inkluż gheja, anoressija, skumdità addominali fin-naħa ta' fuq tal-lemin, awrina skura, jew suffejra. Għandha tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni tad-doża sakemm issir l-evalwazzjoni tal-funzjoni tal-fwied. Jekk ikun hemm suspett li pazjent żviluppa ħsara fil-fwied ikkawżata minn inotersen, inotersen għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Inotersen m'għandux jintuza f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

Rifjut tat-trapjant tal-fwied

Inotersen ma ġiex evalwat f'pazjenti li sarilhom trapjant tal-fwied fil-provi kliniċi (sezzjoni 4.2). Ġew irrappurtati każijiet ta' rifjut tat-trapjant tal-fwied f'pazjenti kkurati b'Inotersen. Il-pazjenti bi trapjant tal-fwied preċedenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' rifjut tat-trapjant waqt il-kura b'Inotersen. F'dawn il-pazjenti għandhom isiru testijiet tal-funzjoni tal-fwied kull xahar. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' Inotersen f'pazjenti li jiżviluppaw rifjut tat-trapjant tal-fwied waqt il-kura.

Prekawzjonijiet qabel il-bidu ta' inotersen

L-għadd tal-pjastrini, ir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari stmata (eGFR), il-proporzjon ta' proteina għal kreatinina fl-awrina (UPCR), l-enzimi tal-fwied, it-tqala u l-livelli tal-vitamina A għandhom jitkejlu qabel kura b'Tegsedi.

Jistgħu jseħħu żidiet tranżitorji tal-proteina reattiva C (CRP) u tal-livelli tal-pjastrini f'xi pazjenti wara l-bidu ta' inotersen. Din ir-reazzjoni tipikament tfiq spontanament wara ftit jiem ta' kura.

Kontenut ta' Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 1.5 mL, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Għandha tintuza l-kawtela bi prodotti mediċinali antitrombotiċi, prodotti mediċinali kontra l-pjastrini, u prodotti mediċinali li jistgħu jibaxxu l-għadd tal-pjastrini, pereżempju acetylsalicylic acid, clopidogrel, warfarin, eparina, eparini b'piż molekulari baxx, inibituri ta' Fattur Xa bħal rivaroxaban u apixaban, u inibituri ta' trombina bħal dabigatran (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela b'użu konkomitanti ta' prodotti mediċinali nefrotossiċi u mediċini oħra li jistgħu jindebaw il-funzjoni tal-kliwi, bħal sulfonamidi, antagonisti ta' aldosterone, anilidi, alkaloidi tal-oppi naturali u oppjodi oħra (ara sezzjoni 4.4). Ma saritx valutazzjoni sistematika tal-ghoti flimkien ta' inotersen u prodotti mediċinali potenzjalment nefrotossiċi.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal

Inotersen ser inaqas il-livelli tal-vitamina A fil-plażma, li huwa kruċjali għal żvilupp normali tal-fetu. Mhux magħruf jekk is-supplimentazzjoni tal-vitamina A fit-tqala hijiex ser tkun biżżejjed biex tnaqqas ir-riskju għall-fetu (ara sezzjoni 4.4). Għal din ir-raġuni, it-tqala għandha tiġi eskluża qabel il-bidu ta' terapija b'inotersen u nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jipprattikaw kontraċettivi effettivi.

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' inotersen f'nisa tqal. Studji f'animali mhux biżżejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Minhabba r-riskju teratoġeniku potenzjali li jirriżulta minn livelli tal-vitamina A mhux ibbilanċjati, inotersen m'għandux jingħata waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b'inotersen minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

Treddigh

Mhux magħruf jekk inotersen/metaboliti jigix/jigux eliminat/i mill-halib tas-sider tal-bniedem. *Data* farmakodinamika/tossikoloġika fl-animali uriet li kien hemm eliminazzjoni tal-metaboliti ta' inotersen fil-halib tas-sider (ara 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

Għandha tittiehed deċizzjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'Tegsedi, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

M'hemmx informazzjoni disponibbli dwar l-effetti ta' inotersen fuq il-fertilità tal-bniedem. Studji f'animali ma indikaw xi impatt ta' inotersen fuq il-fertilità tar-raġel jew tal-mara.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Tegsedi m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi li ġew osservati bl-aktar mod frekwenti waqt kura b'inotersen kienu avvenimenti assoċjati ma' reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (50.9 %). Reazzjonijiet avversi oħra li ġew irrappurtati bl-aktar mod komuni b'inotersen kienu nawsja (31.3 %), uġigh ta' ras (23.2 %), deni (19.6 %), edema periferali (18.8 %), dehxieta ta' bard (17.9 %), rimettar (15.2 %), anemija (13.4 %), tromboċitopenja (13.4 %) u għadd tal-pjastrini mnaqqas (10.7 %).

Sommarju f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Tabella 2 tippreżenta r-reazzjonijiet avversi għall-medicina (ADRs, adverse drug reactions) imnizzlin skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA. F'kull sistema tal-klassifika tal-organi, l-ADRs huma kklassifikati skont il-frekwenza, bir-reazzjonijiet l-iktar frekwenti l-ewwel. F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi għal medicina huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom. Barra minn hekk, il-kategorija ta' frekwenza korrispondenti għal kull ADR hija bbażata fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari hafna ($< 1/10\,000$); u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 2. Lista ta' reazzjonijiet avversi fl-istudji kliniċi u sorsi ta' wara t-tqeghid fis-suq

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux maghruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Tromboċitopenja Anemija Għadd tal-pjastrini mnaqqas	Esinofilja		
Disturbi fis-sistema immuni			Sensittività eċċessiva	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Tnaqqis fl-aptit		
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħiħ ta' ras			
Disturbi vaskulari		Ipotensjoni ortostatika Pressjoni baxxa Ematoma		
Disturbi gastro-intestinali	Rimettar Nawsja			
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda fit-transaminases		Ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Prurite Raxx		
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka		Glomerulonefrite Proteinurija Insuffiċjenza tal-kliewi Korriment akut tal-kliewi Indeboliment tal-kliewi		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni Dehxiet ta' bard Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni Edema periferali	Mard simili għall-influwenza Nefha periferali Skulurament fis-sit tal-injezzjoni		
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		Kontużjoni		

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

L-avvenimenti osservati bl-aktar mod frekwenti kienu jinkludu dawk assoċjati ma' reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (ugħiħ, eritema, prurite, nefha, raxx, indurazzjoni, tbenġil u emorraġija fis-sit tal-injezzjoni). Dawn l-avvenimenti normalment jirrisolvu ruħhom waħidhom jew jistgħu jiġu mmaniġġjati permezz ta' kura sintomatika.

Tromboċitopenja

Inotersen huwa assoċjat ma' tnaqqis fl-għadd tal-pjastrini, li jista' jirriżulta fi tromboċitopenja. Fil-prova ta' Fażi 3, NEURO-TTR, tnaqqis fl-għadd tal-pjastrini għal taħt in-normal ($140 \times 10^9/L$) ġie osservat f'54 % tal-pazjenti kkurati b'inotersen u fi 13 % tal-pazjenti bil-placebo; tnaqqis għal taħt $100 \times 10^9/L$ ġie osservat fi 23 % tal-pazjenti kkurati b'inotersen u fi 2 % tal-pazjenti li rċievew il-

placebo; l-għadd tal-pjastrini kkonfermat ta' $< 75 \times 10^9/L$ ġie osservat f' 10.7 % tal-pazjenti kkurati b'inotersen. Tliet (3 %) tal-pazjenti żviluppaw għadd tal-pjastrini $< 25 \times 10^9/L$; wiehed minn dawn il-pazjenti esperjenza emorraġija intrakranjali fatali. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għat-tromboċitopenja waqt kura b'inotersen (ara sezzjoni 4.4).

Immunogeniċità

Fl-istudju pivotali ta' Fażi 2/3, 30.4 % tal-pazjenti kkurati b'inotersen ittestjaw pożittivi għal antikorpi kontra l-mediċina wara 15-il xahar ta' kura. L-iżvilupp ta' antikorpi kontra l-mediċina ta' inotersen ġie kkaratterizzat minn bidu tard (bidu medjan > 200 jum) u titer baxx (l-oġġla titer medjan ta' 284 fl-istudju pivotali). Ma ġie osservat l-ebda effett fuq il-proprietajiet farmakodinamiċi (il-koncentrazzjoni massima fil-plażma (C_{max}), l-erja taħt il-kurva (AUC) jew nofs ħajja) u l-effikaċja ta' inotersen fil-preżenza ta' antikorpi kontra l-mediċina, iżda l-pazjenti b'antikorpi kontra l-mediċina kellhom aktar reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, għandha tiġi pprovduta kura medika ta' sostenn inkluż konsultazzjoni ma' professjonist tal-kura tas-saħħa u osservazzjoni mill-qrib tal-istatus kliniku tal-pazjent.

It-testijiet tal-pjastrini u tal-funzjoni tal-kliwi għandhom jiġu mmonitorjati regolarment.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini oħra għas-sistema nervuża, Kodiċi ATC: N07XX15

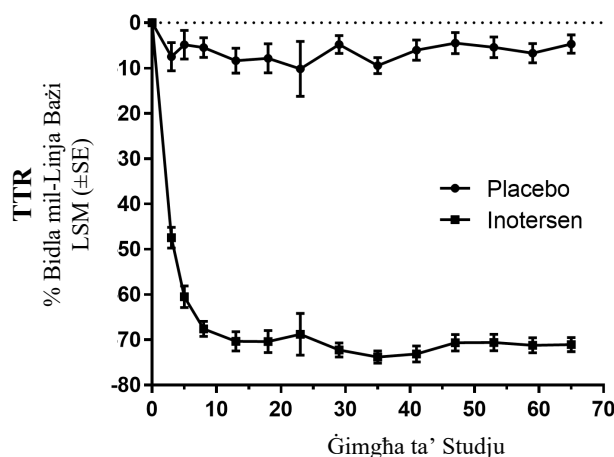
Mekkaniżmu ta' azzjoni

Inotersen huwa inibitur oligonukleotidiku kontra s-sensi fosforotijoat (ASO, phosphorothioate antisense oligonucleotide) 2'-O-2-methoxyethyl (2'-MOE) tal-produzzjoni ta' transthyretin (TTR) fil-bniedem. L-irbit selettiv ta' inotersen mal-messaġġier ta' TTR RNA (mRNA) jikkawża d-degradazzjoni ta' kemm TTR mRNA mutanti kif ukoll tat-tip selvaġġ (normali). Dan jipprevjeni s-sinteżi tal-proteina TTR fil-fwied, li tirriżulta fi tnaqqis sinifikanti fil-livelli ta' TTR mutata u tat-tip selvaġġ eliminati mill-fwied fiċ-ċirkolazzjoni.

TTR hija proteina garriera għall-proteina tal-irbit 4 ta' retinol (RBP4, retinol binding protein 4) li hija l-garriera prinċipali tal-vitamina A (retinol). Għalhekk, tnaqqis fit-TTR fil-plażma huwa mistenni li jirriżulta fi tnaqqis fil-livelli ta' retinol fil-plażma għal taħt il-limitu anqas min-normal.

Effetti farmakodinamiċi

Fl-istudju pivotali, studju double-blind ta' fażi 2/3 kkontrollat bil-placebo u fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali biex jevalwaw l-effikaċja u s-sigurtà ta' ISIS 420915 f'pazjenti b'Polinewropatija tal-Amilojde li Tintiret (l-Istudju NEURO-TTR), fil-grupp ta' kura b'inotersen, ġie osservat tnaqqis robust fiċ-ċirkolazzjoni tal-livelli ta' TTR matul il-perjodu ta' kura ta' 15-il xahar, b'tibdil perċentwali medju mil-linja bażi fit-TTR fis-seru li jvarja minn 68.41 % sa 74.03 % (medda medjana: 74.64 % sa 78.98 %) minn Ġimgħa 13 sa Ġimgħa 65 (Figura 1). Fil-grupp tal-placebo, il-koncentrazzjoni ta' TTR fis-seru medja naqset b'8.50 % f'Ġimgħa 3 imbagħad baqgħet kostanti sew matul il-perjodu ta' kura.



Transthyretin (TTR)
Medja tal-Inqas Kwadri (LSM)
Żball Standard (SE)

Figura 1 Tibdil perċentwali mil-linja baži fit-TTR fis-seru maż-żmien

Effikaċja klinika u sigurtà

Il-prova multiċentrika, double-blind, ikkontrollata bil-plaċebo NEURO-TTR inkludiet 172 pazjent ikkurati b'amijolojdoži ta' transthyretin ereditarja b'polinewropatija (hATTR-PN). Il-marda hATTR-PN hija kklassifikata fi 3 stadji b'tali mod li i) pazjenti fi Stadju 1 ma jehtigux għajjnuna fl-ambulazzjoni, ii) pazjenti fi Stadju 2 jehtiegu għajjnuna fl-ambulazzjoni, u iii) pazjenti fi Stadju 3 jużaw siġġu tar-roti. Individwi b'hATTR-PN fi Stadju 1 u Stadju 2 u Punteġġ tal-Indeboliment min-Newropatija (NIS) ≥ 10 u ≤ 130 ġew rekrutati fl-istudju pivotali NEURO-TTR. L-istudju evalwa 284 mg inotersen mogħti bħala injezzjoni waħda taht il-ġilda darba fil-ġimgha, għal 65 ġimgha ta' kura. Il-pazjenti ġew randomizzati 2:1 sabiex jirċievu jew inotersen jew il-plaċebo. Il-punti aħħarin tal-effikaċja primarji kienu l-bidla mil-linja baži għal Ġimgha 66 fil-punteġġ kompost tat-testijiet tal-Punteġġ + 7 ta' Indeboliment tan-Newropatija modifikat (mNIS+7, modified Neuropathy Impairment Score + 7 tests) u fil-punteġġ totali tal-kwestjonarju Norfolk Kwalità tal-Ħajja – Newropatija Dijabetika (QoL-DN). Il-pazjenti ġew stratifikati għal stadju tal-marda (Stadju 1 kontra Stadju 2), mutazzjoni TTR (V30M kontra mhux-V30M) u kura preċedenti b'jew tafamidis jew diflunisal (iva kontra le). Il-karatteristiċi demografiċi fil-linja baži u tal-marda huma murija f'Tabella 3.

Tabella 3. Demografiċi fil-linja baži

	Plaċebo (N=60)	Inotersen (N=112)
Età (snin), medja (SD)	59.5 (14.05)	59.0 (12.53)
Età 65 sena jew ikbar, n (%)	26 (43.3)	48 (42.9)
Irgiel, n (%)	41 (68.3)	77 (68.8)
mNIS+7, medja (SD)	74.75 (39.003)	79.16 (36.958)
Norfolk QoL-DN, medja (SD)	48.68 (26.746)	48.22 (27.503)
Stadju tal-marda, n (%)		
Stadju 1	42 (70.0)	74 (66.1)
Stadju 2	18 (30.0)	38 (33.9)
Mutazzjoni TTR V30M ¹ , n (%)		
Iva	33 (55.0)	56 (50.0)
Le	27 (45.0)	56 (50.0)
Kura preċedenti b'tafamidis jew diflunisal ¹ , n (%)		
Iva	36 (60.0)	63 (56.3)
Le	24 (40.0)	49 (43.8)

hATTR-CM ² , n (%)	33 (55.0)	75 (66.4)
Durata tal-Marda hATTR-PN ³ (xhur) medja (SD)	64.0 (52.34)	63.9 (53.16)
Durata tal-Marda hATTR-CM ³ (xhur) medja (SD)	34.1 (29.33)	44.7 (58.00)

¹ Abbaži ta' dejtabejż klinika

² Definita bħala l-pazjenti kollha b'dijanjozi ta' amilojdozi ta' transthyretin ereditarja b'kardjomijopatija (hATTR-CM) mad-dhul fl-istudju jew ħxuna tal-hajt ventrikolari tax-xellug >1.3 cm fuq ekokardjogramma mingħajr storja magħrufa ta' ipertensjoni persistenti

³ Durata mill-bidu tas-sintomi sad-data tal-kunsens infurmat

Puntegġ ta' Indeboliment min-Newropatija modifikat (mNIS)

Kwalità tal-Ħajja-Newropatija tad-Dijabete (QoL-DN)

polinewropatija tal-amilojdozi tat-transthyretin li tintiret (hATTR-PN)

Devjazzjoni standard (SD)

Il-bidliet mil-linja bażi fiż-żewġ punti aħħarin primarji (mNIS+7 u Norfolk QoL-DN) urew benefiċċju statistikament sinifikanti favur kura b'notersens f'Ġimgha 66 (Tabella 4). Ir-riżultati fil-karatteristiċi tal-marda multipla [mutazzjoni TTR (V30M, mhux V30M)], stadju tal-marda (Stadju 1, Stadju 2), kura preċedenti b'tafamidis jew diflunisal (iva, le), preżenza ta' hATTR-CM (va, le) f'Ġimgha 66 urew benefiċċju statistikament sinifikanti fis-sottogruppi kollha abbaži tal-puntegġ kompost mNIS+7 u dawn is-sottogruppi kollha ħlief wiehed (CM-Echo Set, p=0.067) abbaži tal-puntegġ totali ta' Norfolk QoL-DN (Tabella 5). Barra minn hekk, ir-riżultati fil-komponenti ta' mNIS+7 u fid-dominji tal-puntegġi komposti ta' Norfolk QoL-DN kienu konsistent mal-analiżi tal-punt aħħari primarju, billi wrew benefiċċju fin-newropatiji motoriċi, sensorji u awtonomiċi (Figura 2).

Tabella 4. Analizi tal-punt aħħari primarju mNIS+7 u Norfolk QoL-DN

	mNIS+7		Norfolk-QoL-DN	
	Plaċebo (N=60)	Inotersen (N=112)	Plaċebo (N=60)	Inotersen (N=112)
Linja bażi n Medja (SD)	60 74.75 (39.003)	112 79.165 (36.958)	59 48.68 (26.746)	111 48.22 (27.503)
Bidla f'Ġimgha 66 n LSM (SE) 95 % CI Differenza fil-LSM (Tegsedi – Plaċebo) 95 % CI Valur-p	60 25.43 (3.225) 19.11, 31.75	112 10.54 (2.397) 15.85, 15.24 -14.89 -22.55, -7.22 <0.001	59 12.94 (2.840) 7.38, 18.51	111 4.38 (2.175) 0.11, 8.64 -8.56 -15.42, -1.71 0.015

Kwalità tal-Ħajja-Newropatija tad-Dijabete (QoL-DN)

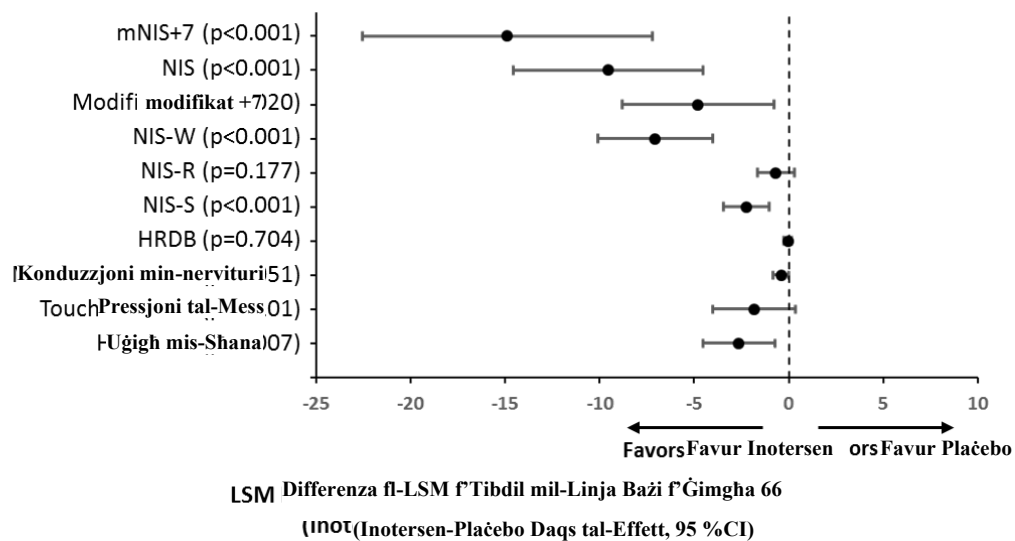
Devjazzjoni standard (SD)

Medja tal-inqas kwadri (LSM)

Tabella 5. Analizi tas-sottogrupp ta' mNIS+7 u Norfolk QoL-DN

	mNIS+7			Norfolk QoL-DN		
		Bidla mil-Linja bażi Inotersen – Plaċebo			Bidla mil-Linja bażi Inotersen – Plaċebo	
Sottogrupp	n (Plaċebo, Inotersen)	Differenza fil-LSM (SE)	valur-p	n (Plaċebo, Inotersen)	Differenza fil-LSM (SE)	valur-p
Ġimgha 66						

V30M	32, 58	-13.52 (3.795)	P < 0.001	32, 58	-8.14 (3.998)	p=0.042
Mhux V30	28, 54	-19.06 (5.334)	P < 0.001	27, 53	-9.87 (4.666)	p=0.034
Marda ta' Stadju I	39, 74	-12.13 (3.838)	P=0.002	38, 73	-8.44 (3.706)	p=0.023
Marda ta' Stadju II	21, 38	-24.79 (5.601)	P < 0.001	21, 38	-11.23 (5.271)	p=0.033
Użu preċedenti ta' stabilizzaturi	33, 61	-18.04 (4.591)	P < 0.001	32, 60	-9.26 (4.060)	p=0.022
Qatt ma rċivew kura qabel	27, 51	-14.87 (4.377)	P < 0.001	27, 51	-10.21 (4.659)	p=0.028
Sett CM-Eko	33, 75	-14.94 (4.083)	P < 0.001	33, 75	-7.47 (4.075)	p=0.067
Sett Mhux CM-Eko	27, 37	-18.79 (5.197)	P < 0.001	26, 36	-11.67 (4.213)	p=0.006



Medja tal-inqas kwadri (LSM)
 Kwalità tal-Hajja – Newropatija tad-Dijabete (QoL-DN)
 Punteġġ ta' Indeboliment min-Newropatija modifikat (mNIS)
 NIS-W – subpunteġġ għad-dgħufija
 NIS-R – subpunteġġ għar-riflessi tal-tigbid tal-muskoli
 NIS-S – subpunteġġ għas-sensazzjoni klinika
 Rata ta' Tahbit tal-Qalb waqt it-Tehid ta' Nifs fil-Fond (HRDB)

Figura 2 Differenza fil-bidla tal-medja tal-inqas kwadri (LSM, least squares mean) mil-linja bażi bejn il-gruppi ta' kura f'mNIS+7 u l-komponenti

Analizi tar-rispondenti ta' mNIS+7 permezz ta' limiti li jvarjaw minn zieda ta' 0 punti sa 30 punt mil-linja bażi (permezz tas-sett tas-sigurtà), uriet li l-grupp ta' inotersen kellhom madwar rata tar-rispons ta' darbtejn aktar mill-grupp tal-plaċebo f'kull limitu ttestjat, billi ntweriet konsistenza tar-rispons.

Rispondent gie definit bhala individwu li kellu bidla mil-linja bazi li kienet inqas minn jew daqs il-valur ta' limitu. Individwi li jwaqqfu l-kura kmieni irrISPettivamente mir-raġuni jew li jkollhom data nieqsa ta' ġimgħa 66 jittqiesu bhala persuni li ma jirrispondux. Intweriet sinifikanza statistika favur inotersen fil-limiti kollha lil hinn minn bidla ta' 0- punti.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Tegsedi f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-amilojdozi ta' transthyretin (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara għoti taħt il-ġilda, inotersen jiġi assorbit malajr fiċ-ċirkolazzjoni sistemika b'mod dipendenti mid-doża biż-żmien medjan sal-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma (C_{max}) ta' inotersen li tipikament jintlaħqu fi żmien sa 4 sigħat.

Distribuzzjoni

Inotersen jintrabat hafna mal-proteina fil-plażma tal-bniedem (> 94 %) u l-proporzjon marbut ma jiddependix fuq il-konċentrazzjoni. Il-volum apparenti ta' distribuzzjoni ta' inotersen fi stat fiss huwa 293 L f'pazjenti b'hATTR. Il-volum għoli ta' distribuzzjoni jissuġġerixxi li inotersen jiġi distribwit b'mod estensiv fit-tessuti wara għoti taħt il-ġilda.

Bijotrasformazzjoni

Inotersen mhuwiex substrat għall-metaboliżmu ta' CYP450 u jiġi metabolizzat fit-tessuti minn endonukleazi sabiex jiffirma oligonukleotidiċi mhux attivi iqsar li huma substrati għal metaboliżmu addizzjonali minn ekzonukleazi. Inotersen mhux mibdul huwa l-komponent ċirkolanti predominanti.

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni ta' inotersen tinvolvi kemm metaboliżmu fit-tessuti kif ukoll eliminazzjoni fl-awrina. Kemm inotersen kif ukoll il-metaboliti oligonukleotidiċi iqsar tiegħu jiġu eliminati fl-awrina tal-bniedem. L-irkupru tal-awrina tas-sustanza attiva prinċipali huwa limitat għal inqas minn 1 % fi żmien l-24 siegħa wara d-doża. Wara għoti taħt il-ġilda, in-nofs haġja tal-eliminazzjoni għal inotersen hija madwar xahar 1.

Popolazzjonijiet speċjali

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-età, il-piż tal-ġisem, is-sess jew ir-razza m'għandhom l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment ta' inotersen. F'xi każijiet, il-valutazzjonijiet definittivi kienu limitati peress li l-kovarjati ġew limitati min-numri globalment baxxi.

Popolazzjoni anzjana

Ma giet osservata l-ebda differenza fil-farmakokinetika bejn pazjenti adulti oħra u l-anzjani.

Indeboliment tal-kliewi

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni tissuġġerixxi li indeboliment tal-kliewi hafif u moderat m'għandhom l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment sistemiku ta' inotersen. M'hemm l-ebda data disponibbli f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever.

Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' inotersen f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ma gietx studjata. Inotersen ma jitneħhiex primarjament mill-metaboliżmu fil-fwied, mhuwiex substrat għal ossidazzjoni ta' CYP450

u jiġi metabolizzat l-aktar minn nukleaži fit-tessuti kollha tad-distribuzzjoni. Għalhekk, il-farmakokinetika m'għandhiex tinbidel f'indeboliment tal-fwied ħafif sa moderat.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossikoloġija

Ġie osservat għadd tal-pjastrini mnaqqas fi studji dwar l-effett tossiku kroniku fil-ġrieden, fil-firien u fix-xadini b'1.4 sa darbtejn l-AUC fil-bniedem bid-doża terapewtika rakkomandata ta' inotersen. Ġie osservat tnaqqis fil-pjastrini sever marbut ma' żieda fil-fsada jew fit-tbenġil f'xadini individwali. L-għadd tal-pjastrini rritorna għan-normal meta twaqqfet il-kura iżda niżel għal saħansitra livelli aktar baxxi meta tkompla l-għoti ta' inotersen. Dan jissuġġerixxi mekkaniżmu relatat immunoloġikament.

It-teħid estensiv u persistenti ta' inotersen ġie osservat minn diversi tipi ta' ċelluli f'bosta organi tal-ispeċi ta' annimali kollha ttestjati inkluż monoċiti/makrofagi, epitelji tubulari prossimali tal-kliwi, ċelluli Kupffer tal-fwied, u infiltrati taċ-ċellula istjoċitika f'limfonodi u siti tal-injezzjoni. L-akkumulazzjoni fil-kliwi ta' inotersen ġiet assoċjata ma' proteinurja fil-firien b'13.4 darbiet l-AUC fil-bniedem bid-doża rakkomandata terapewtika ta' inotersen. Barra minn hekk, fil-ġrieden u fil-firien ġie osservat piż tat-timus imnaqqas minhabba tnaqqis tal-limfoċiti. Fix-xadini, ġiet innutata infiltrazzjoni taċ-ċellula perivaskulari minn ċelluli limfoistoċiti f'bosta organi. Dan it-tibdil proinfjammatorju fl-organi ġie osservat b'1.4 sa 6.6 darbiet l-AUC fil-bniedem bid-doża terapewtika rakkomandata fl-ispeċi ta' annimali kollha ttestjati u kien akkumpanjat minn żidiet ta' diversi ċitokini/kimokini fil-plażma.

Effett tossiku fuq il-ġeni/ karċinoġenicità

Inotersen ma weriex riskju ta' effett tossiku fuq il-ġeni f'*in vitro* u *in vivo* u ma kienx karċinoġeniku fi ġrieden rasH2 transġeniki.

Għoti taht il-ġilda ta' inotersen lil firien Sprague-Dawley sa 94 ġimgħa f'doži ta' 0.5, 2 u 6 mg/kg/ġimgħa rriżulta f'incidenza relatata mad-doża ta' fibrosarkoma pleomorfika taht il-ġilda u fibrosarkoma taht il-ġilda (tat-tip monomorfiku) b'2 u 6 mg/kg/ġimgħa fis-sit tal-injezzjoni jew fil-partijiet tas-sit tal-injezzjoni. Ir-rilevanza umana ta' dawn is-sejbiet titqies bħala wahda baxxa.

Tossikoloġija riproduttiva

Inotersen ma wera l-ebda effett fuq il-fertilità, l-iżvilupp tal-embrijun/tal-fetu, jew wara t-twelid fil-ġrieden u fil-fniek b'madwar 3 darbiet id-doża ekwivalenti fil-bniedem rakkomandata massima. It-trasferiment fil-halib ta' inotersen kien baxx fil-ġrieden. Madankollu, inotersen mhuwiex attiv farmakoloġikament fil-ġrieden u fil-fniek. Konsegwentement, effetti relatati mal-kimika ta' inotersen biss setgħu jiġu identifikati f'dawn l-investigazzjonijiet. Xorta wahda, ma ġie nnutat l-ebda effett fuq l-iżvilupp tal-embrijun/tal-fetu b'analogha speċifika għall-ġurdien fil-ġrieden, li ġiet assoċjata ma' inibizzjoni ta' ~60 % (medda individwali sa tnaqqis ta' 90 %) tal-espressjoni TTR mRNA.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Ilma għall-injezzjonijiet

Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)

Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin.

Tegsedi jista' jinħażen mhux fi frigġ sa 6 ġimghat taht 30 °C. Jekk ma jintużax fi żmien 6 ġimghat, dan għandu jintrema.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

1.5 mL soluzzjoni f'siringa mimlija għal-lest ta' ħgieġ ċar tat-Tip 1.

Trej b'għatu li jitqaxxar.

Pakketti tad-daqsijiet ta' siringa mimlija għal-lest 1 jew 4 siringi mimlijin għal-lest. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Tegsedi għandu jiġi spezzjonat viżwalment qabel l-għoti. Is-soluzzjoni għandha tkun ċara u bla kulur għal safra ċara. Jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra jew ikun fiha materja partikolata li tidher, il-kontenut m'għandux jiġi injettat.

Kull siringa mimlija għal-lest għandha tintuża darba biss imbagħad titqiegħed f'kontenitur ta' affarijiet jaqtgħu għar-rimi.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 06 ta' Lulju 2018
Data tal-aħħar tiġdid: 24 ta' Marzu 2023

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Brunnerstraße 63/18-19
1230 Vjenna
L-AWSTRJA

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta speċjali u ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perġodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tneġġja ta' Tegsedi f'kull Stat Membru (SM), id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH, Marketing Authorisation Holder) għandu jaqbel fuq il-kontenut u l-format tal-materjali edukattivi, inkluż fuq il-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' distribuzzjoni, u fuq kwalunkwe aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali (NCA, National Competent Authority).

Il-MAH għandu jiżgura li f'kull SM fejn Tegsedi jkun se jitpoġġa fis-suq, il-pazjenti kollha li huma mistennija li jingħataw il-prodotti, jiġu pprovduti b'kard ta' twissija għall-pazjent (daqs ta' kartiera), li għandha l-għan li timpedixxi u/jew li timminimizza r-riskji identifikati importanti ta' tromboċitopenija, glomerulonefrite, epatotossicità, ir-riskju potenzjali importanti ta' tossicità okulari dovuta għal nuqqas ta' vitamina A, rifjut ta' trapjant tal-fwied u għandha tfakkar lill-pazjenti:

- Biex iġorru l-kard magħhom dejjem matul il-kura u sa 8 ġimgħat wara l-waqfien tal-kura;
- Il-lista ta' sinjali u sintomi ta' tromboċitopenija u glomerulonefrite, epatotossicità, tossicità okulari dovuta għal nuqqas ta' vitamina A u rifjut ta' trapjant tal-fwied, li tenfasizza li dawn jistgħu jkunu severi jew ta' theddida għall-ħajja, u tagħti l-parir lill-pazjenti li jċemplu minnufih lit-tabib tagħhom jew li għandhom imorru f'sala tal-emergenza hekk kif ifeġġu sinjali u sintomi bħal dawn;
- Li jagħmlu kull test tad-demem jew tal-awrina skont kif jgħidilhom it-tabib tagħhom;
- Li jkollhom lista tal-prodotti mediċinali l-oħra kollha li jkunu qegħdin jużaw għal kwalunkwe żjara li ssir għand Professjonist tal-Kura tas-Saħħa (HCP, Health Care Professional).

Barra milli jkun fiha sugġeriment biex il-pazjent inizzel id-dettalji ta' kuntatt tat-tabib tiegħu u li l-pazjent għandu jċempel biex jirrapporta, il-kard tal-pazjent għandha wkoll:

- twissi lill-HCPs li l-pazjent qieghed jiehu Tegsedi, l-indikazzjoni tiegħu u t-thassib ewlieni għas-sigurta;
- twissi lill-HCPs li, minhabba r-riskji ta' tromboċitopenija u glomerulonefrite, għandu jsir monitorġġ tal-ghadd tal-plejtlits tal-pazjenti għallinqas kull ġimagħtejn matul il-kors kollu tal-kura b'inotersen, u l-proporzjon tal-kreatinina għall-proteina fl-awrina u r-rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata għandhom jiġu mmonitorjati mill-inqas kull 3 xhur jew aktar ta' spiss kif indikat klinikament, abbażi tal-istorja medika ta' mard kroniku tal-kliwi u/jew amilojdozi tal-kliwi;
- twissi lill-HCPs li jekk l-ghadd tal-plejtlits jinżel taht $25 \times 10^9/L$, il-kura b'Tegsedi għandha titwaqqaf b'mod permanenti u hija rrakkomandata terapija bil-kortikosteroidi;
- twissi lill-HCPs li l-ghadd tal-plejtlits, l-UPCR u l-eGFR għandhom jiġu mmonitorjati għal 8 ġimgħat wara t-twaqqif tat-trattament;
- tagħti l-parir lill-HCPs li jekk tiġi kkonfermata glomerulonefrite, il-kura b'Tegsedi għandha titwaqqaf b'mod permanenti u għandu jiġi kkunsidrat bidu kmieni ta' terapija immunosuppressiva;
- Twissi lill-HCPs li, Tegsedi huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever. Il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi evalwata qabel ma jinbeda Tegsedi. Evalwazzjoni klinika u testijiet ta' kejl tal-funzjoni tal-fwied fil-pront għandhom isiru preferibbilment fi żmien 72 siegħa f'pazjenti li jirrapportaw sintomi li jistgħu jindikaw ħsara fil-fwied. Għandha tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni tad-doża sakemm issir l-evalwazzjoni tal-funzjoni tal-fwied.
- twissi lill-HCPs li t-twaqqif b'mod permanenti ta' Tegsedi huwa meħtieġ f'każ ta' ħsara fil-fwied ikkawżata mill-mediċina;
- twissi lill-HCPs li l-enzimi tal-fwied għandhom jiġu mkejla 4 xhur wara l-bidu tat-trattament b'Tegsedi u kull sena wara dan jew aktar ta' spiss kif indikat klinikament, sabiex jiġu identifikati każijiet ta' indeboliment tal-fwied. Il-pazjenti bi trapjant tal-fwied preċedenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' rifjut ta' trapjant waqt it-trattament b'Tegsedi. F'dawn il-pazjenti, għandhom isiru testijiet tal-funzjoni tal-fwied kull xahar;
- twissi lill-HCPs li jekk il-pazjenti jiżviluppaw sintomi okulari konsistenti ma' defiċjenza tal-vitamina A, huwa rakkomandat riferiment għal valutazzjoni oftalmoloġika;
- twissi lill-HCPs li għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' Tegsedi f'pazjenti li jiżviluppaw rifjut ta' trapjant tal-fwied waqt it-trattament.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tegsedi 284 mg soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest inotersen

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL fih 189 mg inotersen (bħala inotersen sodium).

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 284 mg inotersen (bħala inotersen sodium) f'1.5 mL ta' soluzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: hydrochloric acid, sodium hydroxide, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

siringa mimlija għal-lest 1

4 siringi mimlijin għal-lest

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal taħt il-ġilda.

Għal użu ta' darba biss.

Għolli hawn u iġbed biex tifthu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friza.

Wara d-distribuzzjoni lill-pazjent, jista' jinħażen 6 ġimgħat taht 30 C. Jekk ma jintużax, għandu jintrema.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

EU/1/18/1296/001

EU/1/18/1296/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Tegħsed

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
GHATU TAT-TREJ LI JITQAXXAR**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tegsedi 284 mg soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
inotersen

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Akcea Therapeutics

3. DATA TA' SKADENZA

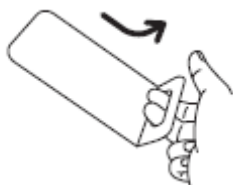
JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

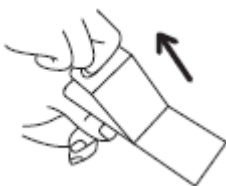
Lott

5. OHRAJN

Użu għal taħt il-ġilda



1. Itwi u ċarrat



2. Iġbed biex tifthu

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Tegsedi 284 mg injezzjoni
inotersen
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1.5 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Tegsedi 284 mg soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest inotersen

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Tegsedi u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Tegsedi
3. Kif għandek tuża Tegsedi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Tegsedi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Tegsedi u għalxiex jintuża

Tegsedi fih is-sustanza attiva inotersen. Inotersen jintuża biex jikkura adulti b'amilojdozi ta' transthyretin ereditarja. Amilojdozi ta' transthyretin ereditarja hija marda ġenetika, li tikkawża l-akkumulazzjoni ta' fibri żgħar ta' proteina msejha transthyretin fl-organi tal-ġisem tiegħek u twaqqafhom milli jaħdmu kif suppost. Tegsedi jintuża meta l-marda tkun qed tikkawża sintomi ta polineuropatija (ħsara fin-nervituri).

Inotersen, hija tip ta' medicina msejha inibitur oligonukleotidiku kontra s-sensi. Din taħdem billi tnaqqas il-produzzjoni ta' transthyretin mill-fiwed u b'hekk tbaxxi r-riskju ta' fibri ta' transthyretin li jkunu qed jiġu ddepożitati fl-organi tal-ġisem u jkunu qed jikkawżaw is-sintomi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Tegsedi

Tużax Tegsedi jekk:

- Inti allergiku għal inotersen jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- It-testijiet juru li għandek numri baxxi b'mod eċċessiv tal-pjastrini, iċ-ċelluli fid-demm tiegħek li jehlu flimkien biex jgħinuh jagħqad
- It-testijiet tal-funzjoni tal-kliewi jew tal-proteina fl-awrina juru sinjali ta' problemi fil-kliewi severi
- Għandek tnaqqis sever fil-funzjoni tal-fwied (indeboliment tal-fwied).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Qabel tibda kura b'Tegsedi, it-tabib ser ikejjel iċ-ċelluli tad-demm, il-funzjoni tal-fwied, il-funzjoni tal-kliewi u l-livelli tiegħek tal-vitamina A u ta' proteini fl-awrina tiegħek. Jista' jkun li jsirlek ukoll test tat-tqala biex jiġi żgurat li m'intix tqila. Sakemm mhux fuq parir ċar tat-tabib tiegħek, inti ser tiġi kkurata b'Tegsedi biss jekk dawn ir-riżultati kollha jkunu f'livelli aċċettabbli u t-test tat-tqala tiegħek

johroġ negattiv. It-tabib tiegħek ser jirrepeti dawn il-verifiki regolament waqt il-kura. Huwa importanti li jsirulek dawn it-testijiet tad-demem u tal-awrina regolari sakemm tkun qed tiehu Tegsedi.

Tromboċitopenija

Tegsedi jista' jnaqqas iċ-ċelluli fid-demem responsabbli mill-koagulazzjoni tad-demem (pjastrini), li jista' jirriżulta f'kondizzjoni msejha tromboċitopenja fi kwalunkwe hin waqt il-kura b'Tegsedi (ara sezzjoni 4). Meta ma jkollokx biżżejjed pjastrini, bħal fit-tromboċitopenja, id-demem tiegħek jaf ma jagħqadx malajr biżżejjed biex iwaqqaf il-fsada. Dan jista' jwassal għal tbengil kif ukoll problemi oħra aktar serji bħal fsada eċċessiva u fsada interna. It-tabib tiegħek ser jiċċekkja d-demem tiegħek għal-livelli tal-pjastrini qabel il-kura u regolament waqt il-kors kollu ta' kura b'Tegsedi. Huwa importanti li jsirulek dawn it-testijiet tad-demem regolari matul iż-żmien kollu li ddum tiehu Tegsedi minhabba r-riskju ta' ħruġ serju ta' demem ikkawżat minn għadd baxx ta' pjastrini. Jekk tieqaf tiehu Tegsedi, il-livelli tad-demem tiegħek għandhom jiġu ċċekkjati 8 ġimgħat wara t-twaqqif.

Għandek tara lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok tbengil mingħajr raġuni jew raxx ta' rqajja' żgħira ta' kulur aħmar li jidhru fuq il-ġilda tiegħek (imsejha tbengila), fsada minn meta taqta' l-ġilda li ma tiqafx jew li tibqa' hierġa bil-mod, fsada mill-ħanek jew mill-imnieher, demem fl-awrina jew fl-ippurgar, fsada fl-abjad ta' għajnejk. Ċempel għal għajnuna immedjata jekk ikollok ebusija tal-ġhonq jew uġiġħ ta' ras mhux tas-soltu u sever minhabba li dawn is-sintomi jistgħu jiġu kkawżati minn fsada fil-moħħ.

Glomerulonefrite / problemi fil-kliwi

Glomerulonefrite hija kondizzjoni tal-kliwi tiegħek, fejn dawn ma jaħdmux kif suppost minhabba infjammazzjoni u ħsara fil-kliwi. Xi pazjenti kkurati b'inotersen żviluppaw din il-kondizzjoni. Is-sintomi tal-glomerulonefrite huma awrina bir-raġwa, awrina kulur roża jew kannella, demem fl-awrina, u tġhaddi inqas awrina mis-soltu.

Xi pazjenti li ġew ikkurati b'inotersen żviluppaw ukoll tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi tagħhom mingħajr ma kellhom glomerulonefrite.

It-tabib tiegħek ser jiċċekkja l-funzjoni tal-kliwi tiegħek qabel il-kura u regolament waqt kura b'Tegsedi. Huwa importanti li jsirulek dawn it-testijiet tad-demem regolari matul iż-żmien kollu li ddum tiehu Tegsedi minhabba r-riskju ta' problemi tal-kliwi. Jekk tieqaf tiehu Tegsedi allura l-funzjoni tal-kliwi tiegħek għandha tiġi ċċekkjata 8 ġimgħat wara t-twaqqif. Jekk tiżviluppa glomerulonefrite, it-tabib tiegħek ser jikkurak għal din il-kondizzjoni.

Defiċjenza tal-Vitamina A

Tegsedi jista' jbaxxi l-livelli tal-vitamina A tal-ġisem tiegħek (imsejha wkoll retinol). It-tabib tiegħek ser ikejjel dawn, u jekk dawn diġà jkunu baxxi, dan għandu jiġi rranġat u kwalunkwe sintomu għandu jitfejjaq qabel tibda kura b'Tegsedi. Is-sintomi ta' vitamina A baxxa jinkludu:

- Għajnejn xotti, vista batuta, tnaqqis fil-vista billejl, vista mċajpra

Jekk ikollok problemi bil-vista tiegħek jew xi problema oħra fl-għajnejn meta tkun qed tuża Tegsedi, għandek titkellem mat-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jirreferik għal speċjalista tal-għajnejn għal vista jekk dan ikun meħtieġ.

It-tabib tiegħek ser jitlobok tiehu suppliment tal-vitamina A kuljum waqt kura b'Tegsedi.

Kemm livelli żejda kif ukoll defiċjenti tal-vitamina A jistgħu jagħmlu ħsara lill-iżvilupp tat-tarbija fil-ġuf tiegħek. Għalhekk, nisa f'età li jistgħu joħorġu tqal għandhom jeskludu kwalunkwe tqala, qabel il-bidu tal-kura b'Tegsedi u għandhom jipprattikaw kontraċezzjoni effettiva (ara sezzjoni "*Tqala u tredidh*") hawn taht).

Jekk qed tippjana li toħroġ tqila, għandek tieqaf tiehu inotersen inkluż supplimentazzjoni tal-vitamina A u tiżgura li l-livelli tiegħek tal-vitamina A jkunu jirritornaw għan-normal qabel tiġi ppruvata l-konċezzjoni.

Jekk għandek tqala mhux ippjanata, għandek tieqaf tiegħu inotersen. Madankollu, minhabba l-attività mdewma ta' Tegsedi, il-livelli mnaqqa tiegħek tal-vitamina A jistgħu jippersistu. Mhuwiex magħruf jekk il-kontinwazzjoni tas-supplimentazzjoni tiegħek tal-vitamina A b'3 000 IU kuljum hijiex ser tagħmel hsara lit-tarbija fil-ġuf tiegħek fl-ewwel trimestru tat-tqala tiegħek, iżda din id-doża m'għandhiex tinqabeż. Għandek tkompli s-supplimentazzjoni tal-vitamina A waqt it-tieni u t-tielet trimestri tiegħek tat-tqala tiegħek jekk il-livelli tal-vitamina A tiegħek ikunu għadhom ma rritornawx għan-normal, minhabba r-riskju miżjud ta' defiċjenza tal-vitamina A fit-tielet trimestru.

Hsara fil-fwied u monitoraġġ

Tegsedi jista' jikkawża problemi serji fil-fwied. Se jkollok b'żonn test tad-demem qabel tibda tiegħu inotersen biex tiċċekkja jekk il-fwied tiegħek huwiex jaħdem kif suppost. Se jkollok b'żonn ukoll dawn it-testijiet tad-demem regolament waqt li tkun qed tiegħu din il-medicina. Huwa importanti li jsirulek dawn it-testijiet tad-demem regolari sakemm tkun qed tiegħu Tegsedi.

Rifjut tat-trapjant tal-fwied

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Tegsedi jekk qabel irċivejt trapjant tal-fwied. Ġew irrappurtati każijiet ta' rifjut tat-trapjant tal-fwied f'pazienti li kienu qed jiġu kkurati b'Tegsedi. It-tabib tiegħek ser jimmonitorja regolament għal dan waqt il-kura b'Tegsedi.

Tfal u adolexxenti

Tegsedi m'għandux jintuza fit-tfal u fl-adolexxenti taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Tegsedi

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiegħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk diġà qed tiġi kkurat/a b'xi waħda minn dawn li ġejjin:

- Mediċini biex jipprevjenu l-koagulazzjoni tad-demem jew li jibaxxu n-numri tal-pjastrini fid-demem tiegħek, eż., acetylsalicylic acid, eparina, warfarin, clopidogrel, rivoraxaban u dabigatran.
- Kwalunkwe medicina li tista' tibdel il-funzjoni tal-kliewi tiegħek jew tagħmel il-hsara lill-kliewi, eż., sulfonamidi (li jintużaw bħala antibatteriku), anilidi (li jintużaw biex jikkuraw deni u uġiġħ), antagonisti ta' aldosterone (li jintużaw bħala diuretiku) u alkaloidi tal-oppju naturali u oppjoidi oħra (li jintużaw għall-kura tal-uġiġħ).

Tqala u treddiġħ

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-medicina.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Tegsedi ser inaqqas il-livell tal-vitamina A f'ġismek, li hija importanti għal żvilupp normali tal-fetu waqt it-tqala. Mhuwiex magħruf jekk is-supplimentazzjoni tal-vitamina A tistax tikkompensa għar-riskju ta' defiċjenza tal-vitamina A li tista' taffettwa lit-tarbija fil-ġuf tiegħek (ara "*Twissijiet u prekawzjonijiet*" hawn fuq). Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, għandek tipprattika kontraċezzjoni effettiva u kwalunkwe tqala għandha tiġi eskluża qabel il-bidu tal-kura b'Tegsedi.

Tqala

M'għandekx tuża Tegsedi jekk inti tqila, sakemm ma jiġix irrakkomandat esplicitament mit-tabib tiegħek.

Treddiġħ

Inotersen jista' jghaddi fil-halib tas-sider tieghek. Ma jistax jiġi eskluż riskju għat-tarbija mreddgħa. Għandek tikkonsulta lit-tabib tieghek jekk għandekx jew twaqqaf it-treddiġh jew twaqqaf il-kura b'Tegsedi.

Sewqan u thaddim ta' magni

L-użu ta' Tegsedi ma ntweriex li jaffettwa l-hila biex issuq jew thaddem magni.

Tegsedi fih is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 1.5 mL, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Tegsedi

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tieghek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata ta' Tegsedi hija doża waħda ta' 284 mg inotersen.

Id-doži għandhom jingħataw darba fil-gimgha. Id-doži kollha sussegwenti għandhom jiġu injettati darba fil-gimgha fl-istess jum kull gimgha.

Mod ta' kif u mnejn jingħata

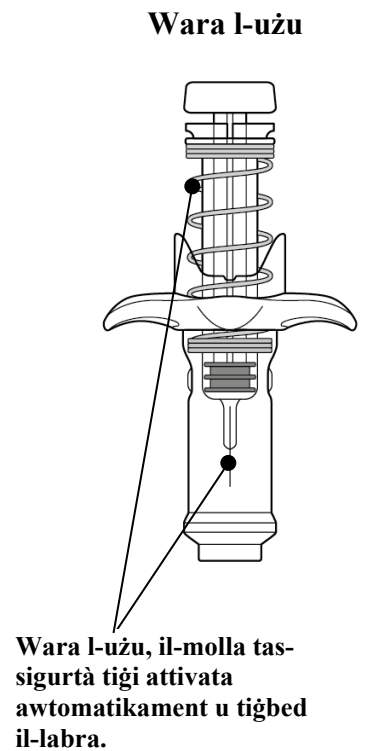
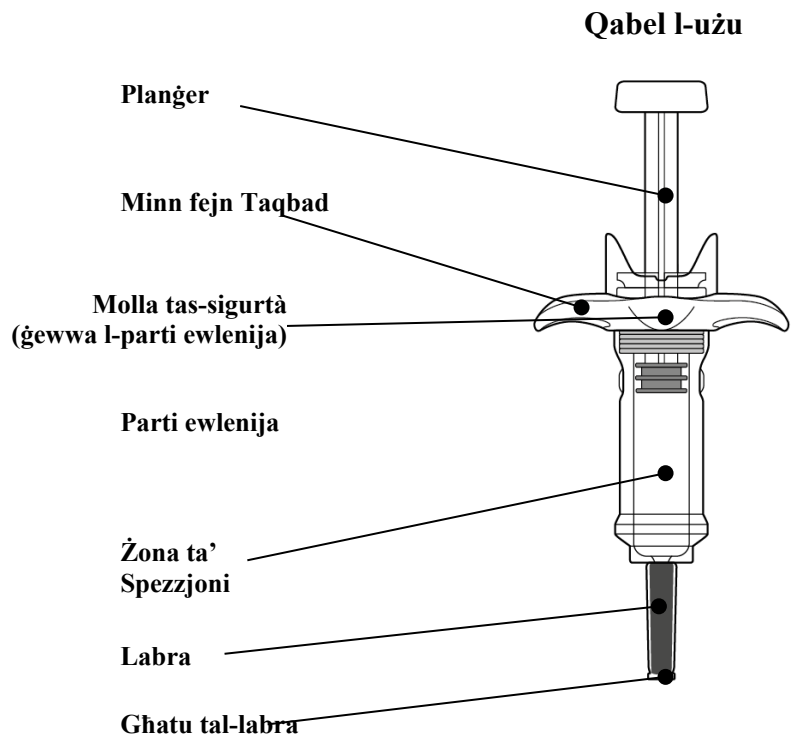
Tegsedi huwa għal injezzjoni taħt il-ġilda (użu għal taħt il-ġilda) biss.

Istruzzjonijiet għall-użu

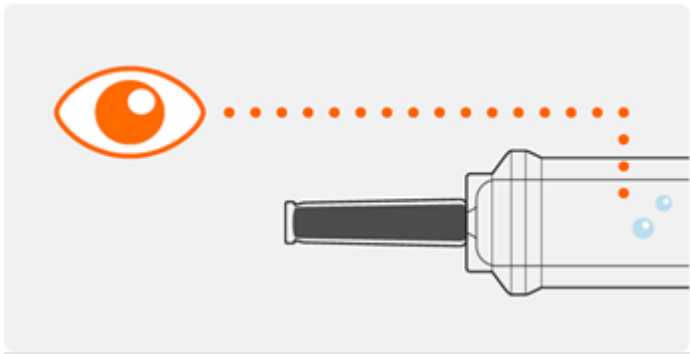
Qabel tuża s-siringa mimlija għal-lest tieghek, it-tabib tieghek juri lilek jew lill-persuna li tindokrak kif tużaha kif suppost. Jekk inti jew il-persuna li tindokrak ikollkom xi mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tieghek.

Aqra l-istruzzjonijiet għall-użu qabel tibda tuża s-siringa mimlija għal-lest tieghek u kull darba li tirċievi riċetta ripetuta. Jista' jkun hemm informazzjoni ġdida.

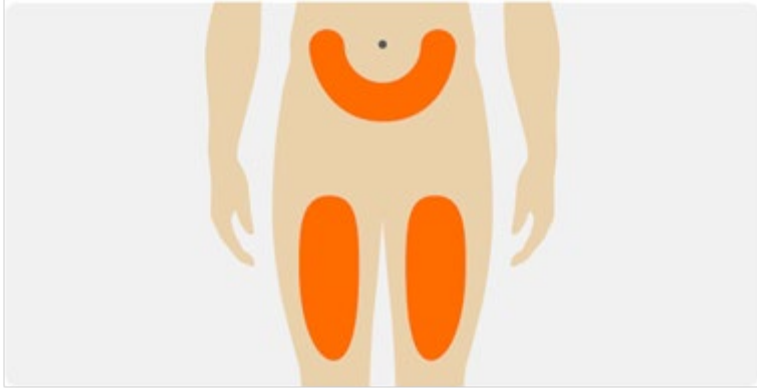
Gwida għall-partijiet



Kull siringa mimlija għal-lest fiha doża waħda u
hija għal użu ta' darba biss.

TWISSIJET	
Tnehhix l-ghatu tal-labra sakemm tkun ilhaqt Pass 6 ta' dawn l-istruzzjonijiet u tkun lest biex tinjetta Tegsedi; Tikkondividix is-siringa tiegħek ma' persuna oħra jew terġa' tuża s-siringa tiegħek; Tużax jekk is-siringa mimlija għal-lest waqgħet fuq wiċċ iebes jew hija bil-ħsara; Tagħmilx is-siringa mimlija għal-lest fil-friża; Jekk tigri xi waħda minn ta' hawn fuq, armi s-siringa mimlija għal-lest f'kontenitur reżistenti għall-qtuġh (ta' affarijiet jaqtgħu) u uża siringa mimlija għal-lest ġdida.	
PREPARAZZJONI	
1. Iġbor il-provvisti	
- Siringa mimlija għal-lest 1 mill-friġġ - Biċċa bl-alkohol 1 (mhux fornuta) - Garża jew tajjara 1 (mhux fornuta) - Kontenitur reżistenti għall-qtuġh 1 (ta' affarijiet jaqtgħu) (mhux fornit) Tinjettax il-medicina sakemm tkun ġbart il-provvisti elenkati.	
2. Ipprepara biex tuża s-siringa mimlija għal-lest tiegħek	
• Nehhi t-trej tal-plastik mill-kartuna u ċekkja d-data ta' skadenza. Tużax jekk għaddiet id-data ta' skadenza. • Halli s-siringa mimlija għal-lest tilhaq temperatura ambjentali (20 °C sa 25 °C) għal 30 minuta qabel tinjettaha. Issahhanx is-siringa mimlija għal-lest b'xi mod ieħor. Pereżempju, issahhanx f'microwave jew fil-mishun, jew qrib sorsi oħra ta' shana. • Nehhi s-siringa mimlija għal-lest mit-trej billi żżomm il-parti ewlenija tas-siringa. Iċċaqlaqx il-planger.	
3. Iċċekkja l-medicina fis-siringa mimlija għal-lest	
	Hares fil-parti tal-ispezzjoni biex tiċċekkja li s-soluzzjoni hija ċara u bla kulur għal safra ċara. Huwa normali li tara bżieġaq tal-arja fis-soluzzjoni. M'hemmx għalfejn tiegħu azzjoni għal dan. Tużax jekk is-soluzzjoni tidher imċajpra, skulurita jew ikun fiha l-frak. Jekk is-soluzzjoni tidher imċajpra, skulurita jew ikun fiha l-frak, armi s-siringa mimlija għal-lest f'kontenitur reżistenti għall-qtuġh (ta' affarijiet jaqtgħu), u uża siringa mimlija għal-lest ġdida.

4. Aghżel is-sit tal-injezzjoni



Aghżel sit tal-injezzjoni fuq l-addome tiegħek (żaqqek) jew fuq il-parti ta' quddiem tal-koxxa tiegħek.

Is-sit tal-injezzjoni jista' jkun ukoll il-parti ta' barra tal-parti tad-driegħ ta' fuq jekk Tegsedi jinghata minn persuna li tindokra.

Tinjettax fil-parti ta' 3 cm madwar iż-żokra.

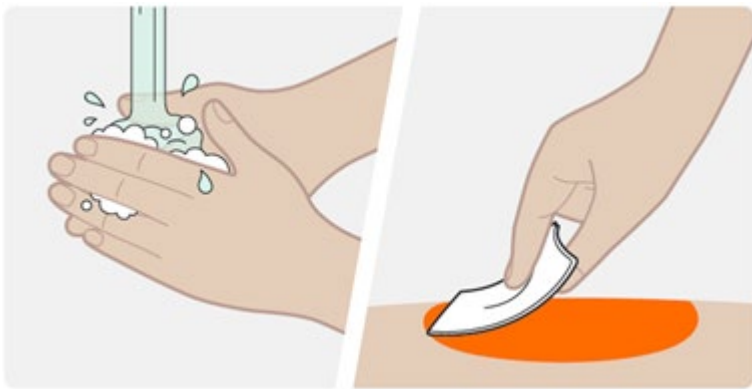
Tinjettax fl-istess sit kull darba.

Tinjettax fejn il-ġilda hija mbengħla, sensitiva, ħamra jew iebsa.

Tinjettax fuq tatwaġġi, ċikatriċi jew ġilda bil-ħsara.

Tinjettax minn ġol-ħwejjeg.

5. Naddaf is-sit tal-injezzjoni



Aħsel idejk bis-sapun u bl-ilma. Naddaf is-sit tal-injezzjoni b'biċċa bl-alkohol f'moviment ċirkolari. Ħalli l-ġilda tinxef. Tergax tmiss il-parti qabel tinjetta.

INJEZZJONI

6. Nehhi l-ghatu tal-labra



Żomm is-siringa mimlija għal-lest mill-parti ewlenija, bil-labra tħares fid-direzzjoni opposta tiegħek.

Nehhi l-għatu tal-labra billi tiġbdu 'l barra. Iddawrux biex tneħħih.

Jaf tara qatra likwidu fl-aħħar tal-labra. Dan huwa normali.

Żomm idejk 'il bogħod mill-plaġer sabiex tevita milli timbotta l-plaġer qabel tkun lest biex tinjetta.

Tneħħix l-għatu tal-labra sakemm tiġi biex tinjetta.

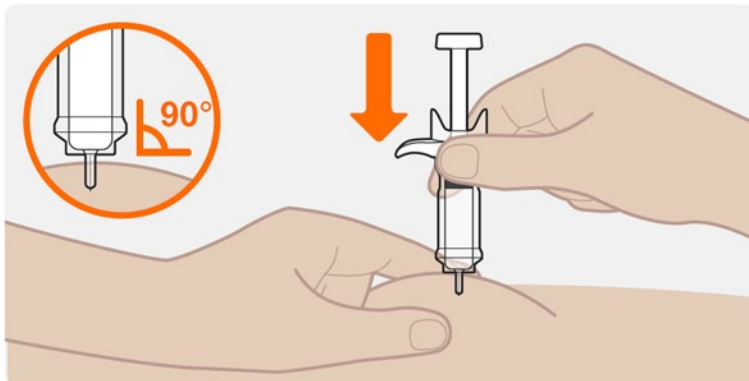
Tneħħix l-għatu waqt li tkun qed iżżomm is-siringa mimlija għal-lest mill-plaġer. Dejjem żommha mill-parti ewlenija tas-siringa.

Thallix il-labra tmiss xi wiċċ.

Tneħħix xi bżieġaq tal-arja mis-siringa mimlija għal-lest.

Tergax tpoġġi l-għatu tal-labra fuq is-siringa mimlija għal-lest.

7. Dahhal il-labra



Żomm is-siringa mimlija għal-lest f'id 1.

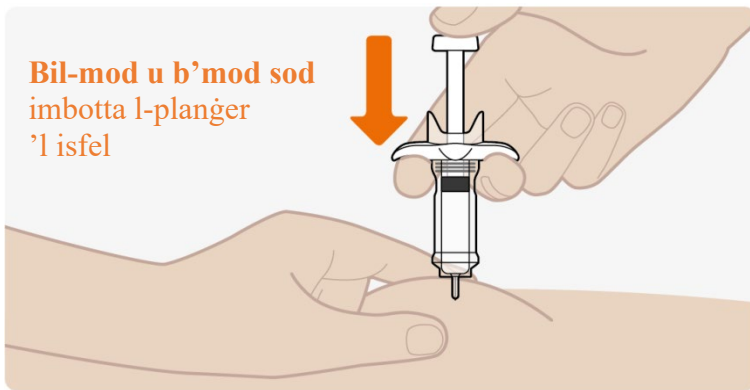
Żomm il-ġilda madwar is-sit tal-injezzjoni kif qallek il-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek. Inti għandek jew toqros il-ġilda fis-sit tal-injezzjoni bil-mod jew tagħti l-injezzjoni mingħajr ma toqros il-ġilda.

Bil-mod dahhal il-labra fis-sit tal-injezzjoni magħżul fi grad ta' 90° sakemm tidhol kollha.

Iżżommx is-siringa mimlija għal-lest mill-plaġer jew timbotta l-plaġer biex iddahhal il-labra.

8. Ibda l-injezzjoni

Bil-mod u b'mod sod imbotta l-planger 'l isfel



Bil-mod u b'mod sod imbotta l-planger kollu 'l isfel sakemm tigi injettata l-medicina. Kun cert li l-labra tibqa' mdaħħla kollha fis-sit tal-injezzjoni waqt li tkun qed tinjetta l-medicina.

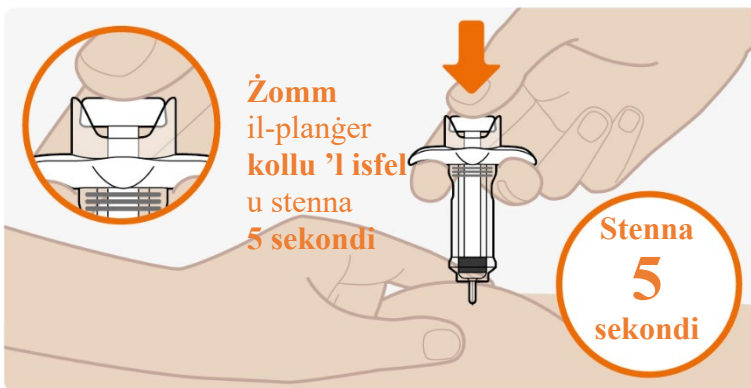
Huwa importanti li timbotta l-planger kollu 'l isfel.

Is-siringa mimlija għal-lest tiegħek tista' tagħmel hoss ta' klikk meta timbotta l-planger 'l isfel. Dan huwa normali. Dan **ma jfissirx** li l-injezzjoni lesta.

Il-planger jista' jinhass iebes lejn l-aħħar tal-injezzjoni. Jaf ikollok bżonn tagħfas ftit iktar fuq il-planger biex tkun cert li mbuttajt sakemm itik.

Titlaqx il-planger.

9. Imbotta l-planger 'l isfel

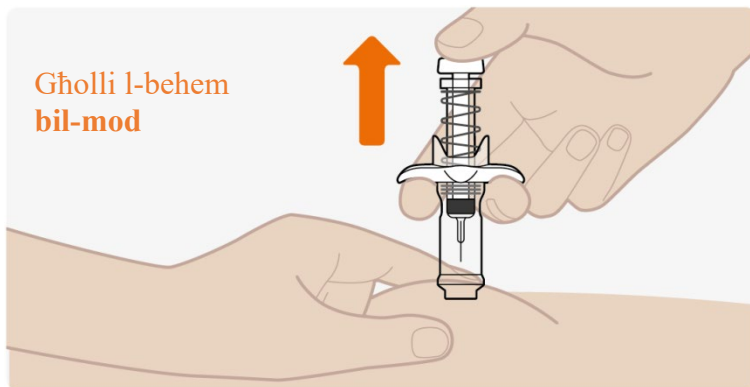


Imbotta l-planger sew lejn l-aħħar tal-injezzjoni. Zomm il-planger kollu 'l isfel u stenna għal **5 sekondi**. Jekk titlaqx il-planger kmieni wisq, tista' titlef xi ftit mill-medicina.

Il-planger ser jibda jogħla awtomatikament li jfisser li l-planger tingħafas kollu 'l isfel.

Erga' aghfas 'l isfel jekk il-planger ma jibdiex jogħla awtomatikament.

10. Temm l-injezzjoni



Bil-mod nehhi l-behem mill-plaġer u halli l-molla tas-sigurtà timbotta l-plaġer awtomatikament.

Il-labra issa għandha tingħibed b'mod sigur ġos-siringa mimlija għal-lest, u l-molla tal-mekkanizmu tas-sigurtà għandha tkun tidher fuq in-naħa ta' barra tal-plaġer.

Meta l-plaġer jieqaf, l-injezzjoni tiegħek tkun lesta.

Jekk il-plaġer ma joġħliex awtomatikament meta terhi l-pressjoni, dan ifisser li l-molla tas-sigurtà ma attivax u inti għandek terġa' timbotta l-plaġer iżda aktar bis-saħħa.

Tigħbidx il-plaġer b'idejk. Nehhi s-siringa mimlija għal-lest kollha 'l fuq.

Tippruvax terġa' tpoġġi l-għatu fuq il-labra mġbuda.

Thokkx is-sit tal-injezzjoni.

KIF TARMİHA U TIEHU HSIEBHA

Armi s-siringa mimlija għal-lest użata



Poġġi s-siringa mimlija għal-lest użata f'kontenitur ta' affarijiet jaqtgħu hekk kif tużaha. Tarmix is-siringa mimlija għal-lest fl-iskart domestiku tiegħek.

Jekk tuża Tegsedi aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek, jew mur f'dipartiment tal-emergenza fl-isptar immedjatament, anki jekk ma jkollok l-ebda sintomu.

Jekk tinsa tuża Tegsedi

Jekk taqbez id-doża tiegħek ta' Tegsedi, għandekx tiehu d-doża li jmiss malajr kemm jista' jkun, sakemm id-doża skedata li jmiss ma tkunx fi żmien jumejn, li f'dak il-każ, għandha tinqabeż id-doża maqbuża u tingħata d-doża li jmiss fiż-żmien skedat.

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu.

Jekk tiegħaf tuża Tegsedi

Tiqafx tuża Tegsedi sakemm ma jgħidlekx hekk it-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin, ieqaf uża Tegsedi u kkuntattja lit-tabib tiegħek immedjament:

- Is-sintomi jistgħu jindikaw glomerulonefrite, (fejn il-kliewi tiegħek ma jaħdmux kif suppost), bhal awrina bir-raġħwa, awrina kulur roża jew kannella, demm fl-awrina, u tgħaddi inqas awrina mis-soltu. Il-glomerulonefrite hija effett sekondarju komuni ta' inotersen (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10).
- Is-sintomi jistgħu jindikaw tromboċitopenja (fejn id-demm ma jagħqadx minhabba livelli baxxi ta' plejtlits fid-demm), bhal tbengil mingħajr raġuni jew raxx ta' rqajja' żgħar ta' kulur ahmar fuq il-ġilda (imsejha tbengila), fsada minn meta taqta' l-ġilda li ma tiqafx jew li tibqa' hierġa bil-mod, fsada mill-hanek jew mill-imnieher, demm fl-awrina jew fl-ippurgar, jew fsada fl-abjad ta' għajnejk. Livell baxx ta' plejtlits fid-demm huwa effett sekondarju komuni hafna ta' inotersen (jista' jaffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10).
- Sintomi li jistgħu jindikaw ħsara fil-fwied, bhal sfurija tal-għajnejn jew tal-ġilda, jew awrina skura, potenzjalment akkumpanjati minn ħakk tal-ġilda, uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-lemin taż-żona tal-istonku (addome), telf ta' aptit, fsada jew tbengil aktar malajr mis-soltu, jew thossok għajjen.

Ċempel għal għajjnuna immedjata jekk ikollok ebusija tal-għonq jew uġiġħ ta' ras mhux tas-soltu u sever minhabba li dawn is-sintomi jistgħu jkunu ġew ikkawżati minn fsada fil-moħħ.

Effetti sekondarji oħra

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Tnaqqis fiċ-ċelluli ħomor tad-demm li jagħmel il-ġilda pallida u jikkawża dgħufija jew qtugħ ta' nifs (anemija)
- Uġiġħ ta' ras
- Rimettar jew nawsja (thossok ma tiflaħx)
- Żieda fit-temperatura tal-ġisem
- Thoss il-bard (dehxiet ta' bard) jew titriegħed
- Uġiġħ, ħmura, ħakk jew tbengil fis-sit tal-injezzjoni
- Nefha tal-għekiesi, tas-saqajn jew tas-swaba' (edema periferali)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Żieda fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demm imsejha eosinofili fid-demm tiegħek (eosinofilja)
- Tnaqqis fl-aptit
- Thossok hażin jew sturdut, speċjalment meta tqum bilwieqfa (pressjoni tad-demm baxxa, ipotensjoni)
- Tbengil
- Ġabra ta' demm fit-tessuti, li tista' tidher simili għal tbengil sever (ematoma)
- Ħakk
- Raxx
- Ħsara fil-kliewi li twassal għal funzjoni tal-kliewi batuta jew insuffiċjenza tal-kliewi
- Tibdil fir-riżultati tad-demm jew tal-awrina tiegħek (dan jista' jindika ħsara fil-fwied jew fil-kliewi)
- Sintomi bhal tal-influenza, bhal temperatura għolja, uġiġħ u dehxiet ta' bard (mard bhal dak tal-influenza)

- Nefha jew skulurament tal-ġilda fis-sit tal-injezzjoni

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Reazzjoni allergika

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahžen Tegsedi

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, it-trej u s-siringa mimlija għal-lest wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahžen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-friża.

Tegsedi jista' jinħażen mhux fi frigġ sa 6 ġimgħat taht 30°C . Jekk ma jkunx fi frigġ u ma jintużax fi żmien 6 ġimgħat, din il-medicina għandha tintrema.

Żommu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-kontenut huwa mċajpar jew fih il-frak.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Tegsedi

- Is-sustanza attiva hi inotersen.
- Kull ml fih 189 mg inotersen (bħala inotersen sodium). Kull siringa mimlija għal-lest fiha 284 mg ta' inotersen (bħala inotersen sodium) f' 1.5 mL ta' soluzzjoni.
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohrajn huma ilma għall-injezzjonijiet, sodium hydroxide, u hydrochloric acid (ara "Tegsedi fih is-sodium" f' sezzjoni 2).

Kif jidher Tegsedi u l-kontenut tal-pakkett

Tegsedi huwa soluzzjoni ċara, bla kulur għal safra ċara għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest (injezzjoni).

Tegsedi jiġi f'pakketti tad-daqsijiet ta' jew siringa mimlija għal-lest 1 jew 4 siringi mimlijin għal-lest.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Brunnerstraße 63/18-19
1230 Vjenna
L-Awstrija

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.