ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tegsedi 284 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr zawiera 189 mg inotersenu (w postaci inotersenu sodu).
Każda ampułko-strzykawka zawiera 284 mg inotersenu (w postaci inotersenu sodu) w 1,5 ml roztworu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie)

Przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego roztwór (pH 7,5 - 8,8).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Tegsedi jest wskazany do stosowania w leczeniu polineuropatii w stadium 1 lub stadium 2 u dorosłych z dziedziczną amyloidozą transtyretynową (ang. *hereditary transthyretin amyloidosis, hATTR*).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć i nadzorować lekarz posiadający doświadczenie w leczeniu pacjentów z dziedziczną amyloidozą transtyretynową.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 284 mg inotersenu podawana jako wstrzyknięcie podskórne. Dawki należy podawać raz w tygodniu. Dla zachowania zgodności dawkowania, pacjentów należy pouczyć, aby otrzymywali wstrzyknięcie tego samego dnia każdego tygodnia.

Dostosowanie dawkowania w przypadku zmniejszonej liczby płytek krwi
Inotersen powoduje zmniejszenie liczby płytek krwi, co może prowadzić do małopłytkowości. Dawkę należy dostosować w oparciu o wartości badań laboratoryjnych w następujący sposób:

Tabela 1. Kontrola podczas stosowania inotersenu i zalecenia dotyczące dawkowania w zależności od liczby płytek krwi

Liczba płytek krwi (x 10^9/l)	Częstość monitorowania	Dawkowanie
> 100	Co 2 tygodnie	Kontynuować podawanie raz w tygodniu.
≥ 75 do < 100*	Raz w tygodniu	Częstość dawkowania należy zmniejszyć do 284 mg co dwa tygodnie.
< 75*	Dwa razy w tygodniu, aż do uzyskania 3 kolejnych wartości powyżej 75, a następnie	Dawkowanie należy wstrzymać, aż do uzyskania 3 kolejnych wartości > 100. Podczas ponownego

Liczba płytek krwi (x 10^9/l)	Częstość monitorowania	Dawkowanie
	kontrolować liczbę płytek raz w tygodniu.	rozpoczęcia leczenia częstość dawkowania należy zmniejszyć do 284 mg co dwa tygodnie.
< 50‡†	Dwa razy w tygodniu, aż do uzyskania 3 kolejnych wartości powyżej 75, a następnie monitorować raz w tygodniu. Należy rozważyć konieczność częstszego kontrolowania liczby płytek, jeśli obecne są dodatkowe czynniki ryzyka krwawienia.	Dawkowanie należy wstrzymać, aż do uzyskania 3 kolejnych wartości > 100. Podczas ponownego rozpoczęcia leczenia częstość dawkowania należy zmniejszyć do 284 mg co dwa tygodnie. Należy rozważyć konieczność podania glikokortykosteroidów, jeśli obecne są czynniki ryzyka krwawienia.
< 25†	Codziennie, aż do uzyskania 2 kolejnych wartości powyżej 25. Następnie kontrolować liczbę płytek dwa razy w tygodniu, aż do uzyskania 3 kolejnych wartości powyżej 75. Następnie kontrolować liczbę płytek raz w tygodniu, aż do uzyskania stabilnego poziomu.	Wstrzymać leczenie. Zalecane podanie glikokortykosteroidów.

* Jeśli kolejne badania potwierdzą początkowe wyniki badań, częstość monitorowania i dawkowanie należy dostosować zgodnie z zaleceniami podanymi w tabeli.
‡ Dodatkowe czynniki ryzyka krwawienia obejmują: wiek > 60 lat, stosowanie przeciwzakrzepowych lub przeciwpłytkowych produktów leczniczych i (lub) wystąpienie masywnych krwotoków w przeszłości.
† Jeśli nie istnieją przeciwwskazania, zdecydowanie zaleca się zastosowanie glikokortykosteroidów, aby odwrócić zjawisko zmniejszania się liczby płytek krwi. Pacjenci, którzy zaprzestali stosowania inotersenu z powodu liczby płytek krwi poniżej 25 x 10^9/l nie powinni ponownie rozpoczynać leczenia.

Pominięcie dawki
Jeśli pominięto dawkę inotersenu, następną dawkę należy podać jak najszybciej, chyba że podanie kolejnej planowej dawki przypada w ciągu najbliższych dwóch dni. W takim przypadku, nie należy podawać pominiętej dawki i należy podać kolejną planową dawkę.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów w wieku 65 lat lub powyżej (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Inotersenu nie należy stosować u pacjentów, u których stosunek stężenia białka do stężenia kreatyniny w moczu (ang. *urine protein to creatinine ratio, UPCR*) wynosi ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) lub wartość szacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate, eGFR*) wynosi < 45 ml/min/1,73 m^2 (patrz punkt 4.3).

W czasie leczenia inotersenem należy kontrolować wartości wskaźników UPCR i eGFR ze względu na ryzyko wystąpienia kłębuszkowego zapalenia nerek i potencjalnego zmniejszenia czynności nerek (patrz punkt 4.4). Jeśli potwierdzone zostanie ostre kłębuszkowe zapalenie nerek, należy rozważyć zaprzestanie leczenia na stałe.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Inotersenu nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci przygotowywani do przeszczepu wątroby
Nie oceniano stosowania inotersenu u pacjentów przygotowywanych do przeszczepu wątroby. Z tego względu zaleca się zaprzestanie stosowania inotersenu u pacjentów, u których ma być wykonany przeszczep wątroby.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności inotersenu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Wyłącznie do podawania podskórnego. Każda ampułko-strzykawka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku.

Pierwsze wstrzyknięcie wykonywane przez pacjenta lub opiekuna należy przeprowadzić pod nadzorem odpowiednio wykwalifikowanej osoby należącej do fachowego personelu medycznego. Pacjentów i (lub) opiekunów należy zapoznać ze sposobem podskórnego podawania produktu Tegsedi.

Miejsca wstrzyknięcia obejmują brzuch, górne części ud lub zewnętrzne części ramion. Ważne jest, aby zmieniać miejsca wstrzyknięcia. Jeśli produkt ma być wstrzyknięty w górną część ramienia, wstrzyknięcie powinna wykonać inna osoba. Należy unikać wstrzyknięć na linii talii i w innych miejscach, w których uciskają lub ocierają ubrania. Produktu Tegsedi nie należy wstrzykiwać w miejsca zmienione chorobowo lub w których występują obrażenia skóry. Należy również unikać wstrzyknięć w miejsca, w których są tatuaże i blizny.

Przed wstrzyknięciem ampułko-strzykawka powinna mieć temperaturę pokojową. Należy wyjąć ją z lodówki co najmniej 30 minut przed użyciem. Nie używać innych sposobów ogrzewania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Liczba płytek krwi < 100 x 10^9/l przed rozpoczęciem leczenia.

Wskaźnik stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) przed rozpoczęciem leczenia.

Szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) < 45 ml/min/1,73m^2.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Małopłytkowość

Inotersen powoduje zmniejszenie liczby płytek krwi, co może prowadzić do małopłytkowości na każdym etapie leczenia (patrz punkt 4.8). Liczbę płytek krwi należy kontrolować co 2 tygodnie w trakcie całego cyklu leczenia inotersenem i przez 8 tygodni po zaprzestaniu leczenia. Zalecenia

dotyczące dostosowania częstości kontroli i dawkowania inotersenu podano w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

Pacjentów należy pouczyć, aby natychmiast zgłosili się do lekarza, jeśli pojawią się u nich jakiekolwiek objawy nietypowego lub wydłużonego krwawienia (np. wybroczyny, samoistne zasinienie, krwawienie podspojówkowe, krwawienie z nosa, krwawienie z dziąseł, krew w moczu lub stolcu, krwawienia do białkówek oczu), sztywność karku lub nietypowo silny ból głowy, ponieważ objawy te mogą być spowodowane krwawieniem do mózgu.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów stosujących przeciwzakrzepowe produkty lecznicze, przeciwpłytkowe produkty lecznicze lub produkty lecznicze, które mogą zmniejszać liczbę płytek krwi (patrz punkt 4.5) oraz pacjentów, u których występowały masywne krwotoki w przeszłości.

Kłębuszkowe zapalenie nerek/ zmniejszenie czynności nerek

U pacjentów leczonych inotersenem występowały przypadki kłębuszkowego zapalenia nerek (patrz punkt 4.8). Odnotowano również przypadki zmniejszenia czynności nerek u kilku pacjentów bez objawów kłębuszkowego zapalenia nerek (patrz punkt 4.8).

Wartości UPCR i eGFR należy monitorować co 3 miesiące lub częściej, jeśli jest to uzasadnione klinicznie, w zależności od występowania u pacjenta przewlekłej choroby nerek i (lub) amyloidozy nerek. Wartości UPCR i eGFR należy kontrolować przez 8 tygodni po zaprzestaniu leczenia. Pacjentów, u których wartości wskaźnika UPCR są powyżej górnej granicy normy lub są równe dwukrotnej wartości górnej granicy normy, lub u których wartości eGFR wynoszą < 60 ml/min, co jest potwierdzone w powtórnych badaniach i, gdy brak jest alternatywnego wyjaśnienia takich wyników, należy kontrolować co 4 tygodnie.

W przypadku zmniejszenia się wartości eGFR > 30% i przy braku alternatywnego wyjaśnienia, należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie stosowania inotersenu do czasu przeprowadzenia dalszej oceny powodu takiego stanu.

Jeśli wartości wskaźnika UPCR potwierdzone powtórnymi badaniami wynoszą ≥ 2 g/g (226 mg/mmol), należy wstrzymać stosowanie inotersenu do czasu przeprowadzenia dalszej oceny w kierunku ostrego kłębuszkowego zapalenia nerek. Jeśli potwierdzone zostanie ostre kłębuszkowe zapalenie nerek, należy zaprzestać stosowania inotersenu na stałe. W przypadku wykluczenia kłębuszkowego zapalenia nerek, dawkowanie można kontynuować, jeśli jest to uzasadnione klinicznie i po wystąpieniu poprawy czynności nerek (patrz punkt 4.3).

W przypadku potwierdzenia kłębuszkowego zapalenia nerek, należy rozważyć wczesne rozpoczęcie leczenia immunosupresyjnego.

Należy zachować ostrożność w stosowaniu produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym oraz innych produktów leczniczych, które mogą zaburzać czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Niedobór witaminy A

W oparciu o mechanizm działania inotersenu oczekuje się, że będzie on powodował zmniejszenie stężenia witaminy A (retinolu) w osoczu poniżej dolnej granicy normy (patrz punkt 5.1).

Stężenie witaminy A (retinolu) w osoczu poniżej dolnej granicy normy należy wyrównać, a wszelkie objawy przedmiotowe i podmiotowe dotyczące oczu i związane z niedoborem witaminy A należy wyleczyć przed wdrożeniem leczenia inotersenem.

Pacjenci otrzymujący leczenie inotersenem powinni stosować doustny suplement witaminy A w dawce ok. 3 000 j.m. na dobę w celu zmniejszenia potencjalnego ryzyka toksycznego wpływu na oczy związanego z niedoborem witaminy A. Zalecane jest skierowanie pacjenta na badanie okulistyczne,

jeśli pojawią się objawy dotyczące oczu wskazujące na niedobór witaminy A takie jak: pogorszenie widzenia w nocy lub ślepotę zmierzchową, uporczywą suchość oczu, zapalenie oczu, zapalenie lub owrzodzenie rogówki, zgrubienie rogówki, perforację rogówki.

W pierwszych 60 dniach ciąży zarówno zbyt wysokie, jak i za małe stężenie witaminy A może być związane ze zwiększonym ryzykiem wad rozwojowych płodu. Z tego względu, przed wdrożeniem leczenia należy wykluczyć prawdopodobieństwo ciąży, a kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.6). Jeśli pacjentka planuje ciążę należy zaprzestać stosowania inotersenu i suplementu witaminy A i monitorować stężenie witaminy A w osoczu, aby upewnić się, że wróciło ono do normalnego poziomu przed podjęciem próby poczęcia dziecka.

W przypadku nieplanowanej ciąży, należy zaprzestać stosowania inotersenu. Ze względu na długi okres półtrwania inotersenu (patrz punkt 5.2), niedobór witaminy A może wystąpić nawet po zaprzestaniu leczenia. Nie można przedstawić zaleceń dotyczących kontynuacji lub zaprzestania stosowania witaminy A w pierwszym trymestrze nieplanowanej ciąży. W przypadku dalszego stosowania witaminy A, dobowa dawka nie powinna przekraczać 3 000 j.m. ze względu na brak danych popierających stosowanie wyższych dawek. Następnie należy wznowić przyjmowanie witaminy A w dawce 3 000 j.m. na dobę w drugim i trzecim trymestrze ciąży, jeśli stężenia retinolu w osoczu nie powróciło do normalnego poziomu, ze względu na zwiększone ryzyko niedoboru witaminy A w trzecim trymestrze ciąży.

Nie wiadomo, czy suplementacja witaminy A w okresie ciąży będzie wystarczającym działaniem zapobiegającym niedoborowi witaminy A, jeśli kobieta w okresie ciąży będzie kontynuować stosowanie inotersenu. Jest mało prawdopodobne, aby zwiększenie suplementacji witaminy A powyżej 3 000 j.m. na dobę w okresie ciąży wyrównało stężenie retinolu w osoczu ze względu na mechanizm działania inotersenu, a może być ono szkodliwe dla matki i płodu.

Kontrolowanie czynności wątroby i polekowe uszkodzenie wątroby

U pacjentów leczonych inotersenem często występuje podwyższona aktywność aminotransferaz. Zgłaszano również ciężkie przypadki polekowego uszkodzenia wątroby (ang. *drug-induced liver injury*, DILI), w tym przypadki z długim czasem do wystąpienia (do 1 roku). Przed rozpoczęciem leczenia inotersenem należy ocenić czynność wątroby. Enzymy wątrobowe należy oznaczać 4 miesiące po rozpoczęciu leczenia inotersenem, a następnie co roku lub częściej, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U pacjentów, którzy zgłaszają objawy mogące wskazywać na uszkodzenie wątroby, w tym zmęczenie, jadłowstręt, dyskomfort w prawej górnej części brzucha, ciemne zabarwienie moczu lub żółtaczkę, należy przeprowadzić szybką ocenę kliniczną i dokonać pomiarów parametrów czynnościowych wątroby (najlepiej w ciągu 72 godzin). Należy rozważyć przerwanie dawkowania do czasu przeprowadzenia oceny klinicznej i dokonania pomiaru parametrów czynności wątroby. W razie podejrzenia, że u pacjenta wystąpiło uszkodzenie wątroby wywołane przez inotersen, należy trwale odstawić inotersen.

Inotersenu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Odrzucenie przeszczepu wątroby

W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania inotersenu u pacjentów przygotowywanych do przeszczepu wątroby (punkt 4.2). U pacjentów leczonych inotersenem zgłaszano przypadki odrzucenia przeszczepu wątroby. W trakcie leczenia inotersenem pacjentów, którzy poddali się zabiegowi przeszczepienia wątroby, należy monitorować w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych odrzucenia przeszczepu. U takich pacjentów należy co miesiąc wykonywać testy czynności wątroby. Należy rozważyć zaprzestanie stosowania inotersenu u pacjentów, u których wystąpią objawy odrzucenia przeszczepu w trakcie leczenia.

Środki ostrożności przed rozpoczęciem stosowania inotersenu

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Tegsedi należy oznaczyć liczbę płytek krwi, wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR), wskaźnik stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR), aktywność enzymów wątrobowych i stężenie witaminy A oraz sprawdzić czy pacjentka jest w ciąży.

U niektórych pacjentów po wdrożeniu leczenia inotersenem może wystąpić przejściowe zwiększenie wartości białka C-reaktywnego (CRP) i liczby płytek krwi. Ta reakcja zazwyczaj ustępuje samoistnie po kilku dniach leczenia.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 1,5 ml, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy zachować ostrożność w stosowaniu przeciwzakrzepowych produktów leczniczych, przeciwpłytkowych produktów leczniczych oraz produktów leczniczych, które mogą zmniejszać liczbę płytek krwi, np. kwas acetylosalicylowy, klopidogrel, warfaryna, heparyna, heparyna drobnocząsteczkowa, inhibitory czynnika Xa, takie jak rywaroksaban i apiksaban, oraz inhibitory trombiny, takie jak dabigatran (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Należy zachować ostrożność w jednoczesnym stosowaniu produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym oraz innych produktów leczniczych, które mogą zaburzać czynność nerek, takich jak sulfonamidy, antagoniści aldosteronu, anilidy, naturalne alkaloidy opium oraz inne opioidy (patrz punkt 4.4). Nie przeprowadzono systematycznej oceny jednoczesnego stosowania inotersenu i produktów leczniczych o potencjalnie nefrotoksycznym działaniu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Inotersen zmniejsza stężenie witaminy A w osoczu, która jest niezbędna do prawidłowego rozwoju płodu. Nie wiadomo, czy suplementacja witaminy A będzie wystarczającym działaniem zmniejszającym ryzyko dla płodu (patrz punkt 4.4). Z tego względu, przed wdrożeniem leczenia inotersenem należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży, a kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania inotersenu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Ze względu na potencjał teratogenny związany z zaburzeniami stężenia witaminy A, inotersenu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia inotersenem. Podczas leczenia inotersenem kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy inotersen/jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie metabolitów inotersenu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci karmionych piersią.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Tegsedi biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu inotersenu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu inotersenu na płodność u osobników płci męskiej i żeńskiej.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt Tegsedi nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia inotersenem były zdarzenia związane z reakcjami w miejscu wstrzyknięcia (50,9%). Innymi najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania inotersenu były nudności (31,3%), ból głowy (23,2%), gorączka (19,6%), obrzęk obwodowy (18,8%), dreszcze (17,9%), wymioty (15,2%), niedokrwistość (13,4%), małopłytkowość (13,4%) i zmniejszona liczba płytek krwi (10,7%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 2 przedstawia działania niepożądane leku według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy układowo-narządowej działania niepożądane podano według częstości występowania, zaczynając od najczęściej występujących działań niepożądanych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Ponadto odpowiednie kategorie częstości występowania dla każdego działania niepożądanego określono zgodnie z następującą zasadą: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2. Zestawienie działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych i ze zgłoszeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Częstość nieznana**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	małopłytkowość niedokrwistość zmniejszenie liczby płytek krwi	eozynofilia		
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszony apetyt		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy			
Zaburzenia naczyniowe		hipotonia ortostatyczna niedociśnienie		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
		tętnicze krwiak		
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty nudności			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności aminotransferaz		polekowe uszkodzenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd wysypka		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		kłębuszkowe zapalenie nerek białkomocz niewydolność nerek ostra niewydolność nerek zaburzenia czynności nerek		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka dreszcze reakcje w miejscu wstrzyknięcia obrzęk obwodowy	choroba grypopodobna obrzęk obwodowy przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		siniaki		

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
Najczęściej obserwowane działania niepożądane obejmowały działania związane z reakcjami w miejscu wstrzyknięcia (ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień, świąd, opuchnięcie, wysypka, stwardnienie, zasinienie i krwotok). Te zdarzenia zazwyczaj ustępują samoistnie lub mogą wymagać leczenia objawowego.

Małopłytkowość
Inotersen powoduje zmniejszenie liczby płytek krwi, co może prowadzić do małopłytkowości. W badaniu 3 fazy NEURO-TTR zmniejszenie liczby płytek krwi do poziomu poniżej normy (140 x 10^9/l) obserwowano u 54 % pacjentów leczonych inotersenem i u 13 % pacjentów otrzymujących placebo; zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej 100 x 10^9/l obserwowano u 23 % pacjentów leczonych inotersenem i u 2 % pacjentów otrzymujących placebo; potwierdzoną liczbę płytek krwi < 75 x 10^9/l obserwowano u 10,7 % pacjentów leczonych inotersenem. U trzech (3 %) pacjentów liczba płytek krwi wynosiła < 25 x 10^9/l; u jednego z tych pacjentów wystąpił krwotok śródczaszkowy ze skutkiem

śmiertelnym. W trakcie leczenia inotersenem pacjentów należy kontrolować czy występuje u nich małopłytkowość (patrz punkt 4.4).

Immunogenność
W głównym badaniu fazy 2/3 u 30,4 % pacjentów leczonych inotersenem wykryto przeciwciała przeciwko lekowi po 15 miesiącach leczenia. Powstanie przeciwciał przeciwko inotersenowi cechowało się późnym pojawieniem się (średni czas pojawienia się > 200 dni) i niskim mianem (średnie maksymalne miano wynosiło 284 w badaniu głównym). Nie zaobserwowano, aby obecność przeciwciał przeciwko lekowi wpływała na właściwości farmakokinetyczne (maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}), pole powierzchni pod krzywą (AUC) lub okres półtrwania) ani skuteczność inotersenu, jednak u pacjentów, u których pojawiły się przeciwciała przeciwko lekowi występowało więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie podtrzymujące obejmujące konsultację z osobą należącą do fachowego personelu medycznego oraz dokładnie monitorować stan kliniczny pacjenta.

Należy regularne oznaczać liczbę płytek krwi i badać czynność nerek.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki wpływające na układ nerwowy, kod ATC: N07XX15.

Mechanizm działania

Inotersen to 2′-*O*-2-metoksyetylo (2′-MOE) tiofosforanowy antysensowny oligonukleotyd (ASO) inhibitora wydzielania ludzkiej transtyretyny (TTR). Selektywne wiązanie się inotersenu do matrycowego RNA (mRNA) TTR powoduje rozkład zarówno zmutowanego jak i dzikiego typu (prawidłowego) mRNA TTR. Zapobiega to syntezie białka TTR w wątrobie prowadząc do istotnego zmniejszenia się stężenia zmutowanego i dzikiego typu białka TTR wydzielanego do krążenia przez wątrobę.

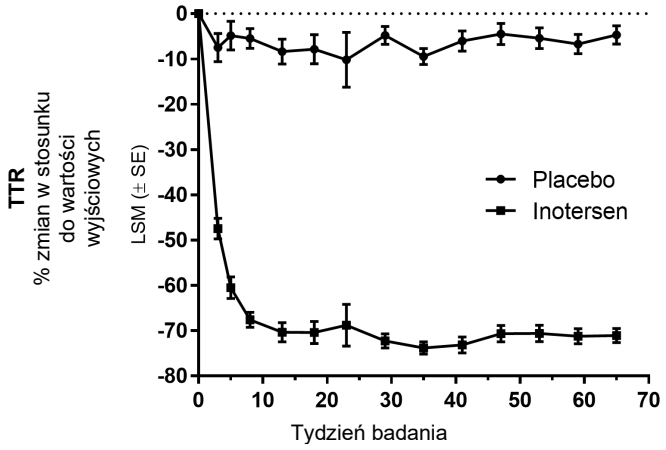
TTR to białko transportujące dla białka wiążącego retinol typu 4 (RBP4), które jest głównym nośnikiem witaminy A (retinolu). Z tego względu, oczekuje się, że zmniejszenie stężenia TTR w osoczu będzie prowadzić do zmniejszenia stężenia retinolu w osoczu do poziomu poniżej normy.

Działanie farmakodynamiczne

W głównym badaniu, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu fazy 2/3 z grupą kontrolną otrzymującą placebo, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo ISIS 420915 u pacjentów z rodzinną polineuropatią amyloidową (badaniu NEURO-TTR), w grupie leczonej inotersenem, obserwowano wyraźne zmniejszenie się stężenia krążącego TTR w trakcie całego 15-miesięcznego okresu leczenia ze średnim odsetkiem zmian stężenia TTR w osoczu w stosunku do wartości wyjściowych w zakresie od 68,41% do 74,03% (mediana: 74,64% do 78,98%) od tygodnia 13 do tygodnia 65 (Rycina 1). W

grupie otrzymującej placebo, średnie stężenie TTR w osoczu zmniejszyło się o 8,50% w tygodniu 3, a następnie pozostawało na dosyć stałym poziomie przez cały okres leczenia.

Rycina 1 Odsetek zmian stężenia TTR w osoczu w czasie, w stosunku do wartości wyjściowych



Transtyretyna (ang. *Transthyretin, TTR*)
Średnia najmniejszych kwadratów (ang. *Least Squares Mean, LSM*)
Błąd standardowy (ang. *Standard Error, SE*)

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wieloośrodkowym badaniu NEURO-TTR prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo udział wzięło 172 pacjentów z rodzinną amyloidozą transtyretynową z polineuropatią (ang. *hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy, hATTR-PN*). Choroba hATTR-PN podzielona jest na 3 stadia zaawansowania: i) stadium 1, gdzie pacjenci nie wymagają pomocy w chodzeniu, ii) stadium 2, gdzie pacjenci wymagają pomocy w chodzeniu, oraz iii) stadium 3, gdzie pacjenci poruszają się na wózku inwalidzkim. Do badania głównego NEURO-TTR włączono pacjentów w stadium 1 i stadium 2 hATTR-PN oraz z wynikiem w skali oceniającej zaburzenia wynikające z neuropatii (ang. *Neuropathy Impairment Score, NIS*) ≥ 10 i ≤ 130. W badaniu oceniano 284 mg inotersenu podawanego w jednym podskórnym wstrzyknięciu jeden raz w tygodniu przez 65 tygodni leczenia. Pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej inotersen lub placebo. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były zmiany w tygodniu 66 w stosunku do wartości wyjściowych w złożonym wyniku zmodyfikowanej skali oceniającej zaburzenia wynikające z neuropatii + 7 testów (ang. *modified Neuropathy Impairment Score + 7 tests, mNIS+7*) oraz w całkowitym wyniku kwestionariusza oceny jakości życia Norfolk w neuropatii cukrzycowej (ang. *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy, QoL-DN*). Pacjentów podzielono na grupy w zależności od stadium choroby (stadium 1 *vs.* stadium 2), mutacji TTR (V30M *vs.* nie-V30M) i otrzymywanego wcześniej leczenia tafamidisem lub diflunisalem (tak *vs.* nie). Wyjściowe parametry demograficzne i czynniki związane z chorobą podano w Tabeli 3.

Tabela 3. Wyjściowe parametry demograficzne

	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)
Wiek (lata), średnia (SD)	59,5 (14,05)	59,0 (12,53)
Wiek 65 lat lub powyżej, n (%)	26 (43,3)	48 (42,9)
Mężczyźni, n (%)	41 (68,3)	77 (68,8)
mNIS+7, średnia (SD)	74,75 (39,003)	79,16 (36,958)
Norfolk QoL-DN, średnia (SD)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Stadium choroby, n (%)		
Stadium 1	42 (70,0)	74 (66,1)
Stadium 2	18 (30,0)	38 (33,9)

Mutacja V30M TTR[1], n (%) Tak Nie	 33 (55,0) 27 (45,0)	 56 (50,0) 56 (50,0)
Wcześniejsze leczenie tafamidisem lub diflunisalem[1], n (%) Tak Nie	 36 (60,0) 24 (40,0)	 63 (56,3) 49 (43,8)
hATTR-CM[2], n (%)	33 (55,0)	75 (66,4)
hATTR-PN okres trwania choroby[3] (miesiące) średnia (SD)	 64,0 (52,34)	 63,9 (53,16)
hATTR-CM okres trwania choroby[3] (miesiące) średnia (SD)	 34,1 (29,33)	 44,7 (58,00)

[1] W oparciu o kliniczną bazę danych.
[2] Określana jako wszyscy pacjenci z rozpoznaniem rodzinnej amyloidozy transtyretynowej z kardiomiopatią (hATTR-CM) w chwili rozpoczęcia badania lub grubością ściany lewej komory > 1,3 cm w badaniu echokardiograficznym, bez rozpoznanego w przeszłości utrwalonego nadciśnienia tętniczego.
[3] Okres od pojawienia się objawów do daty podpisania świadomej zgody na udział w badaniu.

Zmodyfikowana skala oceniająca zaburzenia wynikające z neuropatii (ang. modified Neuropathy Impairment Score, mNIS)
Ocena jakości życia w neuropatii cukrzycowej (ang. Quality of Life-Diabetic Neuropathy, QoL-DN)
Dziedziczna amyloidoza transtyretynowa z polineuropatią (ang, hereditary transthyretin amyloidosis-polyneuropathy, hATTR-PN)
Odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation, SD*)

Zmiany w porównaniu do wartości wyjściowych w przypadku obydwu pierwszorzędowych punktów końcowych (mNIS+7 i Norfolk QoL-DN) wykazały statystycznie istotne korzyści z leczenia inotersenem w tygodniu 66 (Tabela 4). Wyniki uwzględniające wiele czynników związanych z chorobą [mutacja TTR (V30M, nie-V30M)], stadium choroby (stadium 1, stadium 2), wcześniejsze leczenie tafamidisem lub diflunisalem (tak, nie), obecność hATTR-CM (tak, nie) w tygodniu 66 wykazały statystycznie istotne korzyści we wszystkich podgrupach w oparciu o złożony wynik w skali mNIS+7 i we wszystkich podgrupach, z wyjątkiem jednej, (grupa CM-Echo; p=0,067) w oparciu o całkowity wynik w skali Norfolk QoL-DN (Tabela 5). Ponadto wyniki uwzględniające złożone wyniki komponentów skali mNIS+7 i obszarów skali Norfolk QoL-DN były zgodne z analizą pierwszorzędowych punktów końcowych wykazując korzyści w przypadku objawów neuropatii ruchowej, czuciowej i autonomicznej (Rycina 2).

Tabela 4. Analiza pierwszorzędowych punktów końcowych mNIS+7 i Norfolk QoL-DN

	mNIS+7		Norfolk-QOL-DN	
	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)
Wartości wyjściowe n Średnia (SD)	 60 74,75 (39,003)	 112 79,165 (36,958)	 59 48,68 (26,746)	 111 48,22 (27,503)
Zmiany w tygodniu 66 n LSM (SE) 95 % CI Różnice w LSM (Tegsedi – Placebo) 95 % CI p-wartość	 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

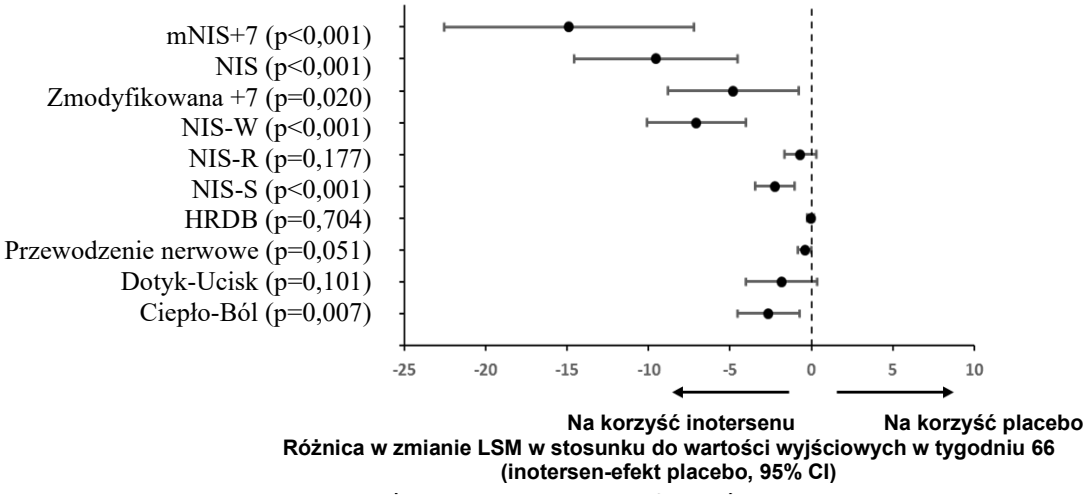
Ocena jakości życia w neuropatii cukrzycowej (QoL-DN)
Odchylenie standardowe (SD)

Średnia najmniejszych kwadratów (ang. Least squares mean, LSM)

Tabela 5. Analiza podgrup mNIS+7 i Norfolk QoL-DN

	mNIS+7			Norfolk QoL-DN		
		Zmiany w stosunku do wartości wyjściowych Inotersen – Placebo			Zmiany w stosunku do wartości wyjściowych Inotersen – Placebo	
Podgrupa	n (Placebo, Inotersen)	Różnica LSM (SE)	p-wartość	n (Placebo, Inotersen)	Różnica LSM (SE)	p-wartość
Tydzień 66						
V30M	32; 58	-13,52 (3,795)	P < 0,001	32; 58	-8,14 (3,998)	p=0,042
Nie-V30	28; 54	-19,06 (5,334)	P < 0,001	27; 53	-9,87 (4,666)	p=0,034
Stadium 1 choroby	39; 74	-12,13 (3,838)	p=0,002	38; 73	-8,44 (3,706)	p=0,023
Stadium 2 choroby	21; 38	-24,79 (5,601)	P < 0,001	21; 38	-11,23 (5,271)	p=0,033
Korzystanie ze stabilizatorów w przeszłości	33; 61	-18,04 (4,591)	P < 0,001	32; 60	-9,26 (4,060)	p=0,022
Wcześniej nieleczeni	27; 51	-14,87 (4,377)	P < 0,001	27; 51	-10,21 (4,659)	p=0,028
Grupa CM-Echo	33; 75	-14,94 (4,083)	P < 0,001	33; 75	-7,47 (4,075)	p=0,067
Grupa bez CM-Echo	27; 37	-18,79 (5,197)	P < 0,001	26; 36	-11,67 (4,213)	p=0,006

Rycina 2. Różnica w zmianie średnich najmniejszych kwadratów (ang. *Least Squares Mean, LSM*) w stosunku do wartości wyjściowych pomiędzy badanymi grupami w skali mNIS+7 i jej komponentach



Średnia najmniejszych kwadratów (LSM)
Ocena jakości życia w neuropatii cukrzycowej (QoL-DN)
Zmodyfikowana skala oceniająca zaburzenia wynikające z neuropatii (mNIS)
NIS-W – wynik cząstkowy dotyczący osłabienia
NIS-R – wynik cząstkowy dotyczący odruchów na rozciąganie mięśni
NIS-S – wynik cząstkowy dotyczący klinicznej oceny czucia

Częstość rytmu serca podczas głębokich oddechów (ang. *Heart Rate during Deep Breathing, HRDB)*

Analiza pacjentów z odpowiedzią na leczenie w skali mNIS+7 z wykorzystaniem wartości progowych od 0-punktowego do 30-punktowego zwiększenia się w stosunku do wartości wyjściowych (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku) wykazała, że odsetek odpowiedzi w grupie leczonej inotersenem był około 2-krotnie wyższy niż w grupie otrzymującej placebo przy każdym badanym progu, co wykazuje spójność odpowiedzi. Pacjenta z odpowiedzią na leczenie określano jako pacjenta, u którego wystąpiła zmiana niższa lub równa wartości progowej w stosunku do wartości wyjściowych. Pacjenci, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie bez względu na przyczynę lub od których nie zebrano danych w tygodniu 66 uznaje się za pacjentów bez odpowiedzi na leczenie. Znamienność statystyczną z przewagą dla leczenia inotersenem wykazano dla wszystkich progów powyżej 0-punktowej zmiany.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Tegsedi we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z amyloidozą transtyretynową (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym inotersen jest szybko wchłaniany do krążenia ogólnoustrojowego w sposób zależny od wielkości dawki, przy czym średni czas do uzyskania maksymalnego stężenia (C_{max}) inotersenu w osoczu wynosi zazwyczaj od 2 do 4 godzin.

Dystrybucja

Inotersen w dużym stopniu wiąże się z białkami ludzkiego osocza (> 94%), a frakcje związane nie są zależne od stężenia. Pozorna objętość dystrybucji inotersenu w stanie stacjonarnym wynosi 293 l u pacjentów z hATTR. Duża objętość dystrybucji wskazuje, iż inotersen jest w znacznym stopniu dystrybuowany do tkanek po podaniu podskórnym.

Metabolizm

Inotersen nie jest substratem dla metabolizmu z udziałem enzymów CYP450 i jest metabolizowany w tkankach przez endonukleazy, w wyniku czego tworzą się krótsze, nieaktywne oligonukleotydy, które są substratami dla dodatkowego metabolizmu przez egzonukleazy. Inotersen w niezmienionej postaci jest głównym krążącym komponentem.

Eliminacja

Proces eliminacji inotersenu obejmuje metabolizm w tkankach i wydalanie z moczem. Zarówno inotersen, jak i jego metabolity w postaci krótszych oligonukleotydów wydalane są u ludzi z moczem. Ilość macierzystej substancji czynnej odzyskanej z moczu ograniczona jest do mniej niż 1% w ciągu 24 godzin po podaniu dawki. Po podaniu podskórnym, okres półtrwania inotersenu wynosi około 1 miesiąc.

Szczególne grupy pacjentów

W oparciu o analizę właściwości farmakokinetycznych populacji, wiek, masa ciała, płeć czy rasa nie mają klinicznie znaczącego wpływu na ekspozycję inotersenu. Przeprowadzenie dokładnej oceny było w niektórych przypadkach ograniczone, gdyż współzmienne były ograniczone niską liczebnością.

Pacjenci w podeszłym wieku

Obserwowane właściwości farmakokinetyczne ogólnie nie różniły się u pacjentów w podeszłym wieku i innych pacjentów dorosłych.

Zaburzenia czynności nerek
Analiza właściwości farmakokinetycznych populacji wskazuje, że łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie wywierają klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję ogólnoustrojową na inotersen. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie badano właściwości farmakokinetycznych inotersenu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Główną drogą usuwania inotersenu nie jest metabolizm w wątrobie; inotersen nie jest substratem dla oksydacji przez CYP450 i jest głównie metabolizowany przez nukleazy we wszystkich tkankach, do których był dystrybuowany. Z tego względu, właściwości farmakokinetyczne nie powinny zmieniać się w przypadku łagodnych i umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksykologia

W badaniach toksyczności przewlekłej u myszy, szczurów i małp obserwowano zmniejszoną liczbę płytek krwi przy wartościach AUC od 1,4- do 2-krotnie wyższych w porównaniu z wartościami AUC u ludzi i po zastosowaniu zalecanej terapeutycznej wielkości dawki inotersenu. U pojedynczych małp obserwowano duży spadek liczby płytek krwi i związane z tym zwiększone krwawienie lub zasinienia. Liczba płytek krwi wracała do normy po zaprzestaniu leczenia, jednak zmniejszała się do jeszcze niższego poziomu po ponownym wdrożeniu leczenia inotersenem. Wskazuje to mechanizm immunologiczny.

Obserwowano znaczny i utrwalony wychwyt inotersenu przez różne typy komórek wielu narządów u wszystkich badanych gatunków zwierząt, w tym monocyty/makrofagi, komórki kanalika proksymalnego nerki, komórki Kupffera w wątrobie oraz nacieki komórek histiocytarnych w węzłach chłonnych i miejscach wstrzyknięcia. Kumulacja inotersenu w nerkach była związana z białkomoczem u szczurów przy wartościach AUC 13,4-krotnie wyższych w porównaniu z wartościami AUC u ludzi i po zastosowaniu zalecanej terapeutycznej wielkości dawki inotersenu. Dodatkowo u myszy i szczurów obserwowano zmniejszoną masę grasicy wynikającą z niedoboru limfocytów. U małp odnotowano nacieki komórek okołonaczyniowych komórkami limfohistiocytarnymi w wielu narządach. Takie prozapalne zmiany narządowe obserwowano u wszystkich gatunków badanych zwierząt przy wartościach AUC od 1,4- do 6,6-krotnie wyższych w porównaniu z wartościami AUC u ludzi i po zastosowaniu zalecanej terapeutycznej wielkości dawki inotersenu. Zmianom towarzyszyło zwiększenie stężenia różnych cytokin/chemokin w osoczu.

Genotoksyczność/rakotwórczość

W badaniach *in vivo* i *in vitro* inotersen nie wykazywał potencjalnego działania genotoksycznego i nie był rakotwórczy u transgenicznych myszy rasH2.

Podawanie podskórne inotersenu szczurom szczepu Sprague-Dawley przez okres do 94 tygodni w dawkach 0,5, 2 i 6 mg/kg/tydzień doprowadziło do związanego z dawką wystąpienia podskórnego włókniakomięsaka pleomorficznego i włókniakomięsaka w tkance podskórnej (typu monomorficznego) w dawkach 2 i 6 mg/kg/tydzień w miejscu podania lub w okolicach miejsca podania. Uważa się, że znaczenie tych rezultatów dla człowieka jest małe.

Szkodliwy wpływ na reprodukcję

Inotersen nie wykazywał wpływu na płodność, rozwój zarodkowo-płodowy ani poporodowy u myszy i królików po zastosowaniu około 3-krotnie większej od maksymalnej zalecanej wielkości dawki odpowiadającej dawce u ludzi. Przenikanie inotersenu do mleka u szczurów było małe. Inotersen nie

jest jednak farmakologicznie aktywny u myszy i królików. Wskutek tego, w tych badaniach można było wychwycić jedynie działania związane z właściwościami chemicznymi inotersenu. Nie odnotowano również wpływu na rozwój zarodkowo-płodowy przy zastosowaniu u myszy analogu inotersenu swoistego dla myszy, który był związany z ~60% zahamowaniem (u niektórych osobników redukcja do 90%) ekspresji mRNA TTR.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań
Kwas chlorowodorowy (do wyrównania pH)
Sodu wodorotlenek (do wyrównania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

5 lat.

Produkt Tegsedi można przechowywać poza lodówką przez okres do 6 tygodni w temperaturze poniżej 30 °C. Jeśli produkt nie został zużyty w ciągu 6 tygodni, należy go wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1,5 ml roztworu w przezroczystej ampułko-strzykawce wykonanej ze szkła typu 1.

Tacka z odrywanym wieczkiem.

Opakowania zawierające 1 lub 4 ampułko-strzykawki. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem roztwór należy poddać ocenie wzrokowej. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny do bladożółtego. Jeśli roztwór jest mętny lub zawiera widoczne cząstki stałe, nie należy go wstrzykiwać.

Każda ampułko-strzykawka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Zużytą ampułko-strzykawkę należy umieścić w pojemniku na odpady ostre.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 lipca 2018 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 marca 2023 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Brunnerstraße 63/18-19
1230 Wiedeń
AUSTRIA

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu Tegsedi do obrotu w każdym państwie członkowskim, podmiot odpowiedzialny ustali z właściwym narodowym organem rejestracyjnym treść i format materiałów edukacyjnych, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie pozostałe aspekty programu. Podmiot odpowiedzialny dopilnuje, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Tegsedi znajduje się w obrocie, wszyscy pacjenci, którzy będą stosować ten produkt, otrzymali kartę ostrzegawczą pacjenta (mieszczącą się w portfelu) mającą na celu zapobieganie i (lub) minimalizowanie istotnego zidentyfikowanego ryzyka wystąpienia małopłytkowości, kłębuszkowego zapalenia nerek, toksycznego działania na wątrobę oraz istotnego potencjalnego ryzyka toksycznego wpływu na oczy

związanego z niedoborem witaminy A, odrzucenia przeszczepu wątroby, która będzie przypominać pacjentom:

- o konieczności noszenia karty przy sobie przez cały okres trwania leczenia i przez 8 tygodni po zakończeniu leczenia;
- o wykazie objawów przedmiotowych i podmiotowych małopłytkowości, kłębuszkowego zapalenia nerek, toksycznego działania na wątrobę, toksycznego wpływu na oczy związanego z niedoborem witaminy A i odrzucenia przeszczepu wątroby, podkreślając, że te objawy mogą być ciężkie lub zagrażające życiu, oraz pouczając pacjentów o konieczności natychmiastowego skontaktowania się ze swoim lekarzem lub udania się do oddziału ratunkowego, w przypadku pojawienia się takich objawów przedmiotowych i podmiotowych;
- o konieczności wykonywania wszystkich badań krwi lub moczu zaleconych przez ich lekarza;
- o konieczności sporządzania listy wszelkich innych stosowanych przez nich produktów leczniczych na każdą wizytę z fachowym personelem medycznym.

Karta pacjenta powinna posiadać miejsce na wpisanie danych kontaktowych lekarza pacjenta i zawierać informacje o konieczności zgłaszania działań niepożądanych, a ponadto powinna również:

- ostrzegać fachowy personel medyczny, że pacjent stosuje produkt Tegsedi podając wskazanie do stosowania i główne zagrożenia związane z bezpieczeństwem stosowania;
- informować fachowy personel medyczny, iż w związku z ryzykiem wystąpienia małopłytkowości i kłębuszkowego zapalenia nerek, należy kontrolować liczbę płytek krwi u pacjenta co najmniej raz na dwa tygodnie w trakcie całego cyklu leczenia inotersenem, a stosunek stężenia białka do stężenia kreatyniny w moczu i wartość szacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego co najmniej raz na trzy miesiące lub częściej, jeśli jest to uzasadnione klinicznie, w zależności od występowania u pacjenta przewlekłej choroby nerek i (lub) amyloidozy nerek;
- informować fachowy personel medyczny o konieczności zaprzestania leczenia produktem Tegsedi na stałe i zaleceniach zastosowania glikokortykosteroidów, w przypadku zmniejszenia się liczby płytek krwi do poziomu $< 25 \times 10^9/l$;
- informować fachowy personel medyczny, że należy kontrolować u pacjenta liczbę płytek krwi oraz wartości UPCR i eGFR przez 8 tygodni po zaprzestaniu leczenia;
- informować fachowy personel medyczny, iż w przypadku potwierdzenia kłębuszkowego zapalenia nerek, należy zaprzestać stosowania produktu Tegsedi na stałe i rozważyć wczesne rozpoczęcie leczenia immunosupresyjnego;
- informować fachowy personel medyczny, że produkt Tegsedi jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Tegsedi należy dokonać oceny czynności wątroby. U pacjentów, którzy zgłaszają objawy mogące wskazywać na uszkodzenie wątroby, należy przeprowadzić szybką ocenę kliniczną i dokonać pomiarów parametrów czynnościowych wątroby (najlepiej w ciągu 72 godzin). Należy rozważyć przerwanie dawkowania do czasu przeprowadzenia oceny klinicznej i dokonania pomiaru parametrów czynności wątroby;
- informować fachowy personel medyczny, że w przypadku polekowego uszkodzenia wątroby konieczne jest trwałe odstawienie produktu Tegsedi;
- informować fachowy personel medyczny, że należy oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych 4 miesiące po wdrożeniu leczenia produktem Tegsedi, a następnie raz na rok lub częściej, jeśli jest to klinicznie uzasadnione, aby móc wykryć przypadki zaburzenia czynności wątroby. W trakcie leczenia produktem Tegsedi, należy monitorować pacjentów po zabiegu przeszczepienia wątroby w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych odrzucenia przeszczepu. U takich pacjentów należy co miesiąc wykonywać testy czynności wątroby;

- informować fachowy personel medyczny, o zaleceniu skierowania pacjenta na badanie okulistyczne, jeśli pojawią się u niego objawy dotyczące oczu wskazujące na niedobór witaminy A;
- informować fachowy personel medyczny, że należy rozważyć zaprzestanie stosowania leczenia produktem Tegsedi u pacjentów, u których w trakcie leczenia wystąpią objawy odrzucenia przeszczepu.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tegsedi 284 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
inotersen

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy mililitr zawiera 189 mg inotersenu (w postaci inotersenu sodu).
Każda ampułko-strzykawka zawiera 284 mg inotersenu (w postaci inotersenu sodu) w 1,5 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: kwas chlorowodorowy, wodorotlenek sodu, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 ampułko-strzykawka
4 ampułko-strzykawki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Podnieść tutaj i pociągnąć, aby otworzyć.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Po wydaniu pacjentowi, produkt można przechowywać przez 6 tygodni w temperaturze poniżej 30 °C.
Niezużyty produkt należy wyrzucić.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Tegsedi

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

ODRYWANE WIECZKO TACKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tegsedi 284 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
inotersen

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Akcea Therapeutics

3. TERMIN WAŻNOŚCI

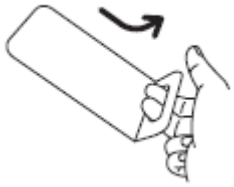
EXP

4. NUMER SERII

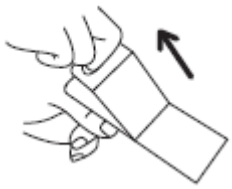
Lot

5. INNE

Podanie podskórne



1. Zagiąć i przełamać



2. Pociągnąć, aby otworzyć

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

AMPUŁKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Tegsedi 284 mg wstrzyknięcie
inotersen
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1,5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Tegsedi 284 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
inotersen

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy jej przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tegsedi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tegsedi
3. Jak stosować lek Tegsedi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tegsedi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Tegsedi i w jakim celu się go stosuje

Lek Tegsedi zawiera substancję czynną inotersen. Jest on stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z rodzinną amyloidozą transtyretynową. Dziedziczna amyloidoza transtyretynowa to choroba genetyczna, która powoduje odkładanie się drobnych włókien białka zwanego transtyretyną w narządach, co powoduje ich nieprawidłowe funkcjonowanie. Lek Tegsedi stosuje się, kiedy choroba powoduje objawy polineuropatii (uszkodzenia nerwów).

Inotersen jest typem leku zwanym inhibitorem oligonukleotydów antysensownych. Lek działa zmniejszając wydzielanie transtyretyny w wątrobie i tym samym zmniejsza ryzyko odkładania się włókien transtyretyny w narządach i wywoływania objawów choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tegsedi

Kiedy nie stosować leku Tegsedi:
- jeśli pacjent ma uczulenie na inotersen lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli w wynikach badań potwierdzono nadmiernie małą liczbę płytek krwi, czyli komórek krwi, które zlepiają się pomagając w krzepnięciu krwi;
- jeśli wyniki badań parametrów czynnościowych nerek lub stężenia białka w moczu wskazują na ciężkie problemy dotyczące nerek;
- jeśli u pacjenta wystąpi bardzo duże zmniejszenie czynności wątroby (zaburzenia czynności wątroby).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Tegsedi lekarz sprawdzi u pacjenta w moczu liczbę krwinek, czynność wątroby, czynność nerek, stężenie witaminy A i stężenie białka. Pacjentki mogą mieć również wykonany test ciążowy, aby upewnić się, że nie są w ciąży. Jeśli nie zostało to wyraźnie

zalecone przez lekarza, leczenie lekiem Tegsedi można rozpocząć wyłącznie, jeśli wyniki tych badań będą na zadowalającym poziomie i jeśli wynik testu ciążowego u pacjentki jest ujemny. Lekarz będzie powtarzał te badania regularnie w trakcie leczenia. Ważne jest, aby wykonywać te regularne badania krwi i moczu przez cały czas stosowania leku Tegsedi.

Małopłytkowość

Lek Tegsedi może zmniejszać liczbę krwinek odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi (płytek krwi), co może prowadzić do stanu chorobowego zwanego małopłytkowością na każdym etapie leczenia lekiem Tegsedi (patrz punkt 4). Przy braku wystarczającej liczby płytek krwi, jak w przypadku małopłytkowości, krew może nie krzepnąć wystarczająco szybko, aby zatamować krwawienie. Może to prowadzić do siniaków, jak również do bardziej poważnych problemów, takich jak nadmierne krwawienie i krwawienie wewnętrzne. Lekarz wykona badanie krwi, aby sprawdzić liczbę płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach w trakcie całego cyklu leczenia lekiem Tegsedi. Ważne jest, aby wykonywać te regularne badania krwi przez cały czas stosowania leku Tegsedi, ze względu na ryzyko poważnego krwawienia powodowane małą liczbą płytek krwi. Jeśli pacjent przerwie leczenie lekiem Tegsedi, należy wykonać badanie krwi 8 tygodni po zaprzestaniu leczenia.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi zasinienie lub wysypka w postaci drobnych, czerwonych plam na skórze (zwanych wybroczynami) o niewyjaśnionej przyczynie, nieustępujące krwawienie lub sączenie się krwi z zadrapań na skórze, krwawienie z dziąseł lub nosa, krew w moczu lub stolcu, lub krwawienie do białkówek oczu. Należy natychmiast wezwać pomoc, jeśli u pacjenta wystąpi sztywność karku lub nietypowy i silny ból głowy, ponieważ objawy te mogą być wynikiem krwawienia do mózgu.

Kłębuszkowe zapalenie nerek/ problemy z nerkami

Kłębuszkowe zapalenie nerek to choroba nerek, kiedy nerki nie pracują prawidłowo w wyniku zapalenia nerek i ich uszkodzenia. Ten stan chorobowy wystąpił u niektórych pacjentów leczonych inotersenem. Objawy kłębuszkowego zapalenia nerek obejmują: pieniący się mocz, mocz o różowym lub brązowym zabarwieniu, krew w moczu lub oddawanie mniejszej ilości moczu niż zwykle.

U niektórych pacjentów leczonych inotersenem wystąpiło zmniejszenie czynności nerek, mimo iż nie wystąpiło u nich kłębuszkowe zapalenie nerek.

Lekarz wykona badanie czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach w trakcie leczenia lekiem Tegsedi. Ważne jest, aby wykonywać te regularne badania krwi przez cały czas stosowania leku Tegsedi, ze względu na ryzyko problemów dotyczących nerek. Jeśli pacjent przerwie leczenie lekiem Tegsedi, należy wykonać badanie czynności nerek 8 tygodni po zaprzestaniu leczenia. Jeśli u pacjenta wystąpi kłębuszkowe zapalenie nerek, lekarz zastosuje odpowiednie leczenie.

Niedobór witaminy A

Lek Tegsedi może zmniejszać stężenie witaminy A (zwanej retinolem) w organizmie. Lekarz sprawdzi stężenie witaminy A. Jeśli jest ono za małe, należy je wyrównać oraz upewnić się, że wszelkie objawy ustąpią przed rozpoczęciem leczenia lekiem Tegsedi. Objawy małego stężenia witaminy A obejmują:

- suchość oczu, słabe widzenie, pogorszenie widzenia w nocy, zamazane lub zamglone widzenie.

Jeśli u pacjenta wystąpią problemy ze wzrokiem lub jakiekolwiek inne problemy z oczami podczas stosowania leku Tegsedi, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz może skierować pacjenta do okulisty na badanie kontrolne, w razie konieczności.

Lekarz zaleci pacjentowi codzienne przyjmowanie witaminy A w trakcie leczenia lekiem Tegsedi.

Zarówno nadmiar, jak i niedobór witaminy A może szkodzić rozwojowi nienarodzonego dziecka. Z tego względu, kobiety w wieku rozrodczym powinny wykluczyć prawdopodobieństwo ciąży przed rozpoczęciem leczenia lekiem Tegsedi i powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią" poniżej).

Jeśli pacjentka planuje ciążę, powinna przerwać stosowanie inotersenu i witaminy A oraz upewnić się, że stężenie witaminy A powróciło u niej do normalnego poziomu przed podjęciem próby poczęcia dziecka.

W przypadku nieplanowanej ciąży, należy zaprzestać stosowania inotersenu. Ze względu na długi okres działania leku Tegsedi, zmniejszone stężenie witaminy A może się utrzymywać. Nie wiadomo, czy dalsze podawanie witaminy A w dawce 3 000 j.m. na dobę w pierwszym trymestrze ciąży będzie szkodliwe dla nienarodzonego dziecka, jednak nie należy przekraczać tej dawki. Należy wznowić podawanie witaminy A w drugim i trzecim trymestrze ciąży, jeśli stężenie witaminy A nie wróciło do normalnego poziomu, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia niedoboru witaminy A w trzecim trymestrze.

Uszkodzenie wątroby i kontrola jej stanu

Lek Tegsedi może powodować poważne problemy dotyczące wątroby. Przed rozpoczęciem przyjmowania inotersenu konieczne będzie wykonanie badania krwi, aby sprawdzić, czy wątroba pracuje prawidłowo. Regularne badania krwi będą również potrzebne podczas przyjmowania tego leku. Ważne jest, aby wykonywać te regularne badania krwi przez cały okres przyjmowania leku Tegsedi.

Odrzucenie przeszczepu wątroby
Przed rozpoczęciem stosowania leku Tegsedi należy omówić to z lekarzem, jeśli u pacjenta przeprowadzono przeszczep wątroby. U pacjentów leczonych lekiem Tegsedi zgłaszano przypadki odrzucenia przeszczepu wątroby. W trakcie stosowania leku Tegsedi lekarz będzie dokładnie monitorował pacjenta w kierunku objawów odrzucenia przeszczepu.

Dzieci i młodzież
Leku Tegsedi nie należy stosować u dzieci lub młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Tegsedi a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Ważne jest, aby pacjent powiedział lekarzowi, jeśli przyjmuje którykolwiek z następujących leków:
- leki zapobiegające zakrzepom krwi lub zmniejszające liczbę płytek krwi, np. kwas acetylosalicylowy, heparyna, warfaryna, klopidogrel, rywaroksaban i dabigatran;
- jakiekolwiek leki, które mogą zaburzać czynność nerek lub powodować uszkodzenie nerek, np. sulfonamidy (działają przeciwbakteryjnie), anilidy (stosowane w leczeniu gorączki i bólu), antagoniści aldosteronu (działają moczopędnie) i naturalne alkaloidy opium oraz inne opioidy (stosowane w leczeniu bólu).

Ciąża i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Kobiety w wieku rozrodczym

Lek Tegsedi zmniejsza stężenie witaminy A w organizmie, która jest ważna dla prawidłowego rozwoju płodu w czasie ciąży. Nie wiadomo, czy podawanie witaminy A może skompensować ryzyko niedoboru witaminy A, które może zagrażać nienarodzonemu dziecku (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności" powyżej). Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji i wykluczyć prawdopodobieństwo ciąży przed rozpoczęciem leczenia lekiem Tegsedi.

Ciąża

Pacjentka nie powinna stosować leku Tegsedi jeśli jest w ciąży, chyba że zostało to wyraźnie zalecone przez lekarza.

Karmienie piersią

Inotersen może przenikać do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Należy omówić z lekarzem czy pacjentka powinna przerwać karmienie piersią czy przerwać leczenie lekiem Tegsedi.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Nie wykazano, aby lek Tegsedi wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

Lek Tegsedi zawiera sód
Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 1,5 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

3. Jak stosować lek Tegsedi

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku Tegsedi to jedna dawka zawierająca 284 mg inotersenu.

Dawki należy podawać raz w tygodniu. Wszystkie kolejne dawki należy wstrzykiwać raz w tygodniu, w ten sam dzień tygodnia.

Droga i sposób podawania

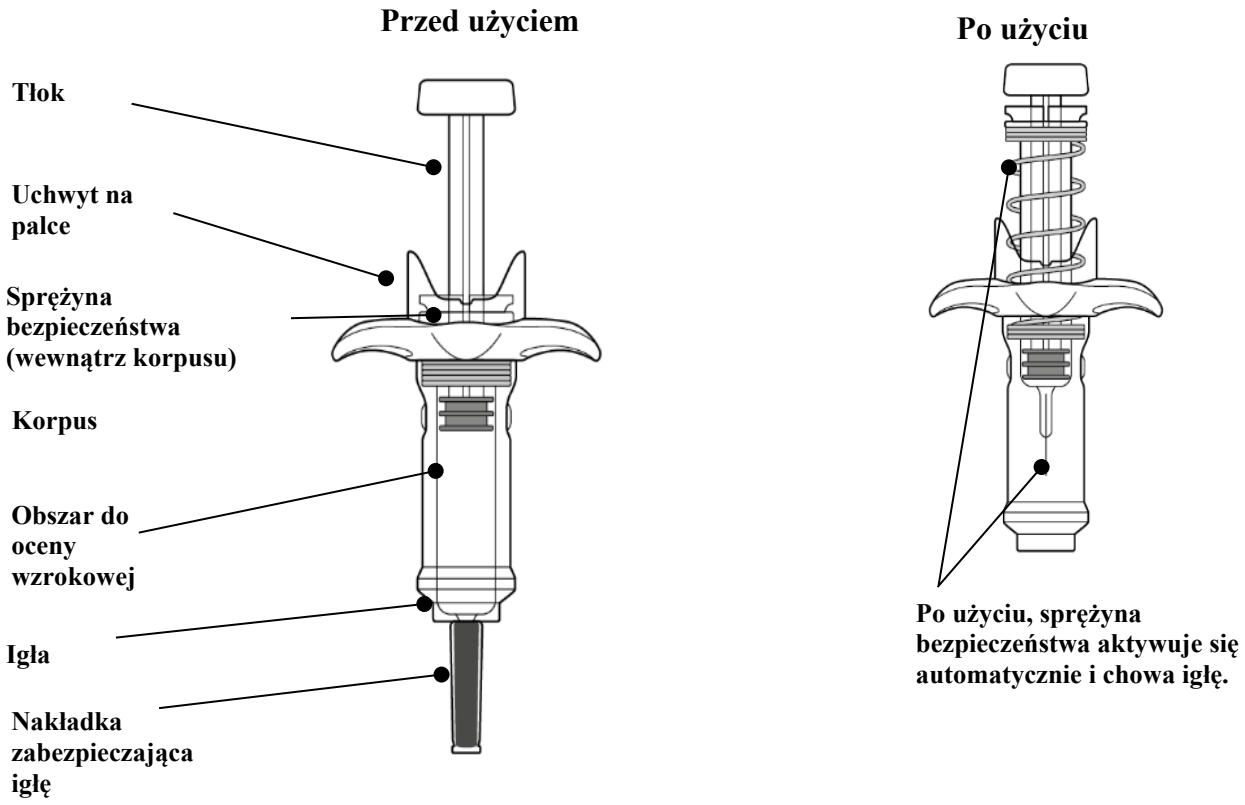
Lek Tegsedi przeznaczony jest wyłącznie do podawania poprzez wstrzyknięcie pod skórę (podawanie podskórne).

Instrukcja użycia

Przed użyciem ampułko-strzykawki, lekarz powinien pokazać pacjentowi lub opiekunowi, jak należy ją prawidłowo używać. Jeśli pacjent lub opiekun ma jakiekolwiek pytania, należy zwrócić się do lekarza.

Należy zapoznać się z instrukcją użycia przed rozpoczęciem używania ampułko-strzykawki i za każdym razem po zrealizowaniu kolejnej recepty. W Instrukcji mogą znajdować się nowe informacje.

Przewodnik po częściach ampułko-strzykawki



Każda ampułko-strzykawka zawiera jedną dawkę i jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

OSTRZEŻENIA

Nie zdejmować nakładki zabezpieczającej z igły do momentu przejścia do **Kroku 6** instrukcji i do momentu, kiedy pacjent jest gotowy do wstrzyknięcia leku Tegsedi.
Nie dzielić tej samej strzykawki z inną osobą ani nie używać ponownie tej samej strzykawki.
Nie używać, jeśli ampułko-strzykawka upadnie na twardą powierzchnię lub jeśli jest uszkodzona.
Nie zamrażać ampułko-strzykawki.
W przypadku którejkolwiek z powyższych sytuacji, ampułko-strzykawkę należy wyrzucić do pojemnika odpornego na przekłucia (na odpady ostre) i użyć nową ampułko-strzykawkę.

PRZYGOTOWANIE

1. Przygotowanie potrzebnych przedmiotów

- 1 ampułko-strzykawka z lodówki
- 1 chusteczka nasączona alkoholem (nie w zestawie)
- 1 kompres gazowy lub wacik (nie w zestawie)
- 1 pojemnik odporny na przekłucia (na odpady ostre) (nie w zestawie)

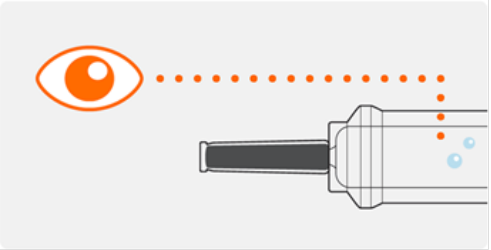
Nie wstrzykiwać leku, dopóki nie zostaną przygotowane wszystkie wymienione przedmioty.

2. Przygotowanie ampułko-strzykawki do użycia

- Wyjąć plastikową tackę z pudełka i sprawdzić datę ważności. Nie używać po upływie daty ważności.
- Poczekać, aż ampułko-strzykawka ogrzeje się do temperatury pokojowej (20 °C do 25 °C) przez 30 minut przed wstrzyknięciem. **Nie** ogrzewać ampułko-strzykawki w żaden inny sposób. Na przykład, nie podgrzewać w kuchence mikrofalowej ani w gorącej wodzie, lub w pobliżu innych źródeł ciepła.
- Wyjąć ampułko-strzykawkę z tacki trzymając za korpus strzykawki.

  Nie naciskać tłoka.

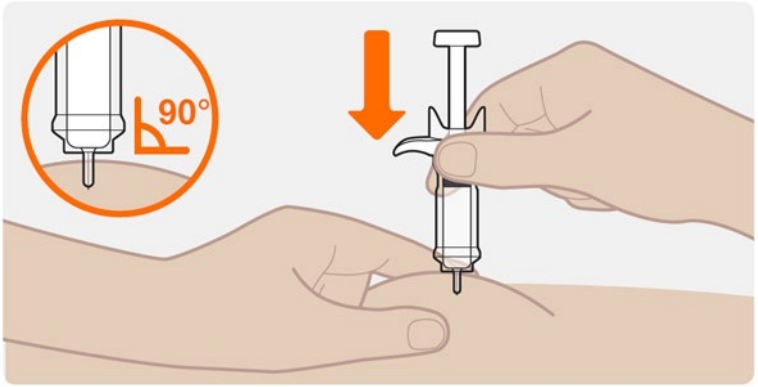
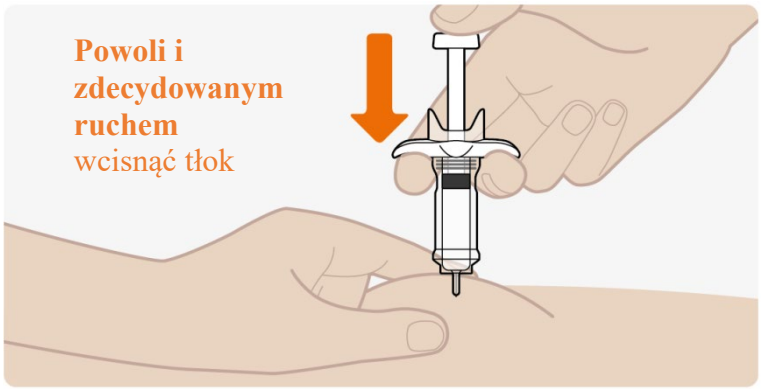
3. Sprawdzanie leku w ampułko-strzykawce



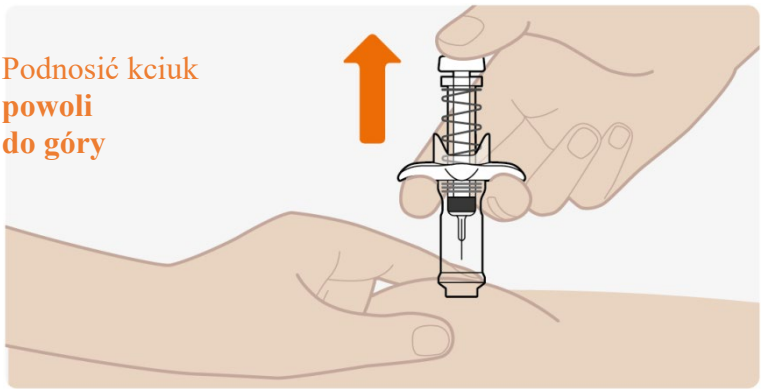
Obejrzeć obszar do oceny wzrokowej roztworu, aby sprawdzić, czy roztwór jest przezroczysty i bezbarwny lub bladożółty. W roztworze mogą być widoczne pęcherzyki powietrza. Jest to normalne i nie trzeba nic z tym robić.
Nie używać, jeśli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera cząstki stałe.
Jeśli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera cząstki stałe, ampułko-strzykawkę należy wyrzucić do pojemnika odpornego na przekłucia (na odpady ostre) i użyć nową ampułko-strzykawkę.

4. Wybieranie miejsca wstrzyknięcia	
	Wybrać miejsce wstrzyknięcia na brzuchu lub przedniej części uda. Miejscem wstrzyknięcia może być również zewnętrzna część ramienia, jeśli lek Tegsedi jest podawany przez opiekuna. **Nie** wstrzykiwać w odległości 3 cm wokół pępka. **Nie** wstrzykiwać w to samo miejsce za każdym razem. **Nie** wstrzykiwać w miejsca, w których skóra jest zasiniona, bolesna, czerwona lub twarda. **Nie** wstrzykiwać w tatuaże, blizny lub uszkodzoną skórę. **Nie** wstrzykiwać przez ubranie.
5. Oczyszczanie miejsca wstrzyknięcia	
	Umyć ręce wodą z mydłem. Oczyścić miejsce wstrzyknięcia chusteczką nasączoną alkoholem wykonując okrężne ruchy. Odczekać, aż skóra wyschnie. Nie dotykać powierzchni skóry ponownie przed wstrzyknięciem.

WSTRZYKNIĘCIE	
6. Zdejmowanie nakładki zabezpieczającej igłę	
	Chwycić ampułko-strzykawkę za korpus igłą skierowaną od siebie. Zdjąć nakładkę zabezpieczającą igłę pociągając ją prosto do góry. Nie przekręcać nakładki. Na końcu igły może być widoczna kropla płynu. Jest to normalne. Nie dotykać tłoka, aby uniknąć jego wciśnięcia zanim pacjent będzie gotowy do wstrzyknięcia. **Nie** zdejmować nakładki zabezpieczającej igłę do ostatniej chwili przed wstrzyknięciem.

	Nie zdejmować nakładki trzymając ampułko-strzykawkę za tłok. Zawsze trzymać ampułko-strzykawkę za korpus. **Nie** pozwolić, aby igła dotknęła jakiekolwiek powierzchni. **Nie** usuwać pęcherzyków powietrza z ampułko-strzykawki. **Nie** zakładać nakładki zabezpieczającej ponownie na igłę ampułko-strzykawki.
7. Wkłucie igły	
	Trzymać ampułko-strzykawkę jedną ręką. Przytrzymać skórę wokół miejsca wstrzyknięcia, jak zostało to pokazane przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego. Można delikatnie chwycić za fałd skóry w miejscu wstrzyknięcia lub wykonać wstrzyknięcie bez chwytania za fałd skóry. Powoli wkłuwać igłę w wybrane miejsce wstrzyknięcia pod kątem 90° do całkowitego jej wkłucia. **Nie** trzymać ampułko-strzykawki za tłok ani nie naciskać na tłok, aby wkłuć igłę.
8. Rozpoczęcie wstrzyknięcia	
	Powoli i zdecydowanym ruchem wcisnąć tłok do samego końca i do momentu wstrzyknięcia całego leku. Upewnić się, że igła jest całkowicie wkłuta w miejsce wstrzyknięcia przez cały czas wykonywania wstrzyknięcia. Ważne jest wciśnięcie tłoka do samego końca. Po naciśnięciu na tłok w ampułko-strzykawce można usłyszeć kliknięcie. Jest to normalne. **Nie** oznacza to, że wstrzyknięcie zostało zakończone. Przy wciskaniu tłoka pod koniec wstrzyknięcia można odczuwać opór. Może być konieczne mocniejsze naciśnięcie na tłok, aby

	upewnić się, że został on wciśnięty do samego końca. **Nie** należy zdejmować kciuka z tłoka.
9. Wciskanie tłoka	
	Na koniec wstrzyknięcia nacisnąć mocno na tłok. Wciskając tłok do samego końca odczekać **5 sekund.** Jeśli kciuk zostanie zdjęty z tłoka zbyt szybko, może dojść do utraty niewielkiej ilości leku. Tłok zacznie podnosić się automatycznie, co oznacza, że był wciśnięty do samego końca. Jeśli tłok nie zacznie podnosić się automatycznie, należy ponownie na niego nacisnąć.

10. Zakończenie wstrzyknięcia	
	Powoli zdejmować kciuk z tłoka pozwalając, aby sprężyna bezpieczeństwa wypchnęła tłok automatycznie do góry. W tym momencie igła powinna być bezpiecznie wciągnięta do ampułko-strzykawki, a mechanizm zabezpieczający sprężyny powinien być widoczny na zewnątrz tłoka. Wstrzyknięcie jest zakończone, kiedy wypychany tłok się zatrzyma. Jeśli tłok nie zostanie automatycznie wypchnięty, po zdjęciu z niego kciuka, oznacza to, że sprężyna zabezpieczająca nie została aktywowana. Należy wtedy jeszcze raz nacisnąć mocniej na tłok. **Nie** wyciągać tłoka ręką. Podnieść całą ampułko-strzykawkę prosto do góry. **Nie** zakładać nakładki zabezpieczającej na wciągniętą igłę. Nie pocierać miejsca wstrzyknięcia.
USUWANIE I PIELĘGNACJA	
Zużytą ampułko-strzykawkę należy wyrzucić	
	Ampułko-strzykawkę należy umieścić w pojemniku na odpady ostre natychmiast po jej użyciu. Nie wyrzucać ampułko-strzykawki do domowych pojemników na odpadki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tegsedi
Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, lub udać się do szpitalnego oddziału ratunkowego, nawet jeśli u pacjenta nie występują żadne objawy.

Pominięcie zastosowania leku Tegsedi
W przypadku pominięcia dawki leku Tegsedi, należy podać następną dawkę jak najszybciej, chyba że podanie kolejnej planowej dawki przypada w ciągu najbliższych dwóch dni. W takim przypadku, nie należy podawać pominiętej dawki i należy podać kolejną planową dawkę.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Tegsedi
Nie należy przerywać stosowania leku Tegsedi, chyba że zostało to zalecone przez lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane
Jeśli u pacjenta wystąpią którekolwiek z poniższych działań niepożądanych, należy przerwać stosowanie leku Tegsedi i bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem:

- objawy mogące wskazywać na kłębuszkowe zapalenie nerek (kiedy nerki nie pracują prawidłowo) obejmujące pieniący się mocz, mocz o różowym lub brązowym zabarwieniu, krew w moczu lub oddawanie mniejszej ilości moczu niż zwykle. Kłębuszkowe zapalenie nerek jest często występującym działaniem niepożądanym inotersenu (może wystąpić u mniej niż 1 na 10 pacjentów);
- objawy mogące wskazywać na małopłytkowość (kiedy krew nie krzepnie z powodu małej liczby płytek krwi) obejmujące zasinienie lub wysypkę w postaci drobnych czerwonych plam na skórze (zwanych wybroczynami) o niewyjaśnionej przyczynie, nieustępujące krwawienie lub sączenie się krwi z zadrapań na skórze, krwawienie z dziąseł lub nosa, krew w moczu lub stolcu lub krwawienie do białkówek oczu. Mała liczba płytek krwi jest bardzo często występującym działaniem niepożądanym inotersenu (może wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów).
- Objawy, które mogą wskazywać na uszkodzenie wątroby, takie jak zażółcenie oczu lub skóry lub ciemne zabarwienie moczu, którym może towarzyszyć świąd skóry, ból w prawej górnej części brzucha, utrata apetytu, zwiększona podatność na występowanie krwawień lub siniaków, lub uczucie zmęczenia.

Należy natychmiast wezwać pomoc, jeśli u pacjenta wystąpi sztywność karku lub nietypowy i mocny ból głowy, ponieważ te objawy mogą być wynikiem krwawienia do mózgu.

Inne działania niepożądane
Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- zmniejszona liczba czerwonych krwinek, co może powodować bladość skóry oraz zmęczenie lub zadyszkę (anemia)
- ból głowy
- wymioty lub nudności (mdłości)
- zwiększona temperatura ciała
- uczucie zimna lub dreszcze
- ból, zaczerwienienie, swędzenie lub zasinienie w miejscu wstrzyknięcia
- opuchnięcie kostek, stóp lub palców u rąk (obrzęk obwodowy)

Często (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 pacjentów)

- zwiększona liczba białych krwinek zwanych eozynofilami (eozynofilia)
- zmniejszony apetyt
- uczucie słabości lub zawrotów głowy, szczególnie podczas wstawania z pozycji siedzącej (niskie ciśnienie krwi, niedociśnienie tętnicze)
- siniaki
- gromadzenie się krwi w tkankach, co może wyglądać jak poważne siniaki

(krwiak)
- swędzenie
- wysypka
- uszkodzenie nerek prowadzące do słabej czynności nerek lub niewydolności nerek
- zmiany w wynikach badań krwi i moczu (co może wskazywać na uszkodzenie wątroby lub nerek)
- objawy grypopodobne, takie jak wysoka temperatura, ból, dreszcze
- zapuchnięcie lub przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia

Niezbyt często (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 pacjentów)
- reakcja alergiczna

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tegsedi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, tacce i ampułko-strzykawce po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).
Nie zamrażać.
Lek Tegsedi można przechowywać poza lodówką przez okres do 6 tygodni w temperaturze poniżej 30 °C. Jeśli nieprzechowywany w lodówce lek nie został zużyty w ciągu 6 tygodni, należy go wyrzucić.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że zawartość ampułko-strzykawki stała się mętna lub zawiera cząstki stałe.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tegsedi
- Substancją czynną leku jest inotersen.
- Każdy mililitr zawiera 189 mg inotersenu (w postaci inotersenu sodu). Każda ampułko-strzykawka zawiera 284 mg inotersenu (w postaci inotersenu sodu) w 1,5 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: woda do wstrzykiwań, wodorotlenek sodu i kwas chlorowodorowy (patrz „Lek Tegsedi zawiera sód" w punkcie 2).

Jak wygląda lek Tegsedi i co zawiera opakowanie
Lek Tegsedi to przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (wstrzyknięcie).

Lek Tegsedi dostępny jest w opakowaniach zawierających 1 lub 4 ampułko-strzykawki.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Brunnerstraße 63/18-19
1230 Wiedeń
Austria

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
http://www.ema.europa.eu