

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tegsedi 284 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține inotersen 189 mg (sub formă de inotersen sodic).

Fiecare seringă preumplută conține inotersen 284 mg (sub formă de inotersen sodic) per 1,5 ml de soluție.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)

Soluție limpede, incoloră până la galben pal (pH 7,5 - 8,8)

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tegsedi este indicat pentru tratamentul polineuropatiei în stadiul 1 sau 2 la pacienții adulți cu amiloidoză ereditară cu transtiretină (hATTR).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie instituit și supravegheat în continuare de un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu amiloidoză ereditară cu transtiretină.

Doze

Doza recomandată este de 284 mg de inotersen, administrată prin injecție subcutanată. Dozele trebuie să fie administrate o dată pe săptămână. Pentru a asigura uniformitatea schemei terapeutice, pacienților trebuie să li se spună că injecția trebuie să le fie administrată în aceeași zi, la interval de o săptămână.

Ajustarea dozei în cazul scăderii numărului de trombocite

Inotersenul este asociat cu scăderea numărului de trombocite, care poate determina trombocitopenie.

Doza trebuie ajustată în funcție de valorile de laborator, astfel:

Tabelul 1. Monitorizarea tratamentului și recomandări de administrare a inotersenului în funcție de numărul de trombocite

Numărul de trombocite (x 10 ⁹ /l)	Frecvența monitorizării	Doza
> 100	O dată la 2 săptămâni	Trebuie să continue schema de administrare săptămânală a dozei.
între ≥ 75 și < 100*	O dată pe săptămână	Frecvența administrării trebuie să fie redusă la 284 mg o dată la 2 săptămâni

Numărul de trombocite (x 10 ⁹ /l)	Frecvența monitorizării	Doza
< 75*	De două ori pe săptămână, până când se constată valori de peste 75 la 3 determinări consecutive, apoi monitorizare săptămânală.	Administrarea dozelor trebuie întreruptă până când se constată valori > 100 la 3 determinări consecutive. La reinițirea tratamentului, frecvența administrării trebuie să fie redusă la 284 mg o dată la 2 săptămâni.
< 50‡†	De două ori pe săptămână, până când se constată valori de peste 75 la 3 determinări consecutive, apoi monitorizare săptămânală. Trebuie luate în considerare monitorizări mai frecvente dacă sunt prezenți factori de risc suplimentari pentru hemoragie.	Administrarea dozelor trebuie întreruptă până când se constată valori > 100 la 3 determinări consecutive. La reinițirea tratamentului, frecvența administrării trebuie să fie redusă la 284 mg o dată la 2 săptămâni. Trebuie luată în considerare administrarea de corticosteroizi dacă sunt prezenți factori de risc suplimentari pentru hemoragie.
< 25†	Zilnic, până când se constată valori de peste 25 la 2 determinări consecutive. Apoi monitorizare de două ori pe săptămână, până când se constată valori de peste 75 la 3 determinări consecutive. Ulterior monitorizare o dată pe săptămână, până la stabilizare.	Tratamentul trebuie să fie întrerupt. Se recomandă administrarea de corticosteroizi.

* Dacă testul ulterior confirmă rezultatul testului inițial, frecvența monitorizării și doza trebuie să fie ajustate conform recomandărilor din tabel.

‡ Factorii de risc suplimentari pentru hemoragie includ vârsta > 60 de ani, administrarea de medicamente anticoagulante sau antiagregante plachetare, și/sau episoade hemoragice majore în antecedente.

† Se recomandă ferm ca, în afară de cazul în care corticosteroizii sunt contraindicați, pacientului să i se administreze terapie cu glucocorticoizi pentru a contracara scăderea numărului de trombocite. În cazul pacienților care întrerup terapia cu inotersen din cauza unui număr de trombocite mai mic de 25 x 10⁹/l, terapia nu trebuie să fie reluată.

Doze omise

Dacă o doză de inotersen este omisă, doza următoare trebuie să fie administrată cât mai curând posibil, cu excepția cazului în care următoarea doză programată ar trebui să fie administrată în următoarele două zile, caz în care doza ratată trebuie omisă cu totul, iar doza următoare să fie administrată conform planificării.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Inotersenul nu trebuie să fie utilizat la pacienții cu un raport proteine-creatinină în urină (UPCR)

≥ 113 mg/mmol (1 g/g) sau cu o rată estimată a filtrării glomerulare (eGFR) < 45 ml/min/1,73 m² (vezi pct. 4.3).

Din cauza riscului de glomerulonefrită și posibilă scădere a funcției renale, UPCR și eGFR trebuie să fie monitorizate pe durata tratamentului cu inotersen (vezi pct. 4.4). Dacă se confirmă glomerulonefrita acută, trebuie să fie luată în considerare oprirea definitivă a tratamentului.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Inotersenul nu trebuie să fie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică gravă (vezi pct. 4.3).

Pacienții cărora li se efectuează transplant hepatic

Inotersenul nu a fost evaluat la pacienții cărora li se efectuează transplant hepatic. Prin urmare, se recomandă ca tratamentul cu inotersen să fie întrerupt la pacienții cărora li se efectuează transplant hepatic.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea inotersenului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Numai pentru administrare subcutanată. Fiecare seringă preumplută este prevăzută pentru o singură utilizare.

Prima injecție administrată de pacient sau de persoana care are grijă de pacient trebuie să fie efectuată sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății cu calificare adecvată. Pacienții și/sau persoanele care au grijă de pacienți trebuie să fie instruiți pentru administrarea subcutanată a Tegsedi.

Locurile de injecție includ abdomenul, partea superioară a coapsei sau exteriorul părții superioare a brațului. Este important ca locurile de injecție să fie utilizate prin rotație. Dacă medicamentul este injectat în partea superioară a brațului, injecția trebuie să fie administrată de altă persoană. Trebuie să fie evitată injectarea în zona taliei și în alte locuri în care poate exista presiune sau frecare din cauza hainelor. Tegsedi nu trebuie să fie injectat în regiuni cu piele afectată de boli sau leziuni. Trebuie să fie evitate zonele cu tatuaje și cicatrici.

Seringa preumplută trebuie să fie lăsată să ajungă la temperatura camerei înainte de injecție. Seringa preumplută trebuie să fie scoasă din frigider cu cel puțin 30 de minute înainte de utilizare. Sunt interzise alte metode de încălzire.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Număr de trombocite $< 100 \times 10^9/l$ înainte de tratament.

Raport proteine-creatinină în urină (UPCR) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) înainte de tratament.

Rata estimată a filtrării glomerulare (eGFR) < 45 ml/min/1,73 m².

Insuficiență hepatică severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trombocitopenie

Inotersenul este asociat cu scăderea numărului de trombocite, care poate determina trombocitopenie în orice moment pe durata tratamentului (vezi pct. 4.8). Numărul de trombocite trebuie să fie monitorizat o dată la 2 săptămâni pe toată durata ciclului de tratament cu inotersen și timp de 8 săptămâni după întreruperea tratamentului. Recomandările privind ajustarea frecvenței monitorizării și a dozei de inotersen sunt prezentate în Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Pacienților trebuie să li se spună să îl informeze imediat pe medic dacă prezintă orice semn de hemoragie neobișnuită sau prelungită (de exemplu, peteșii, echimoze spontane, hemoragie subconjunctivală, epistaxis, sângerare la nivelul gingiilor, hematurie sau sânge în scaun, hemoragie subconjunctivală), rigiditate cervicală sau cefalee severă atipică, deoarece aceste simptome pot fi cauzate de sângerare cerebrală.

Este necesară precauție specială în cazul pacienților vârstnici, al pacienților care iau antitrombotice, antiagregante plachetare sau medicamente care pot scădea numărul de trombocite (vezi pct. 4.5), precum și în cazul pacienților cu episoade hemoragice majore în antecedente.

Glomerulonefrită / scădere a funcției renale

Glomerulonefrita a apărut la pacienții tratați cu inotersen (vezi pct. 4.8). De asemenea, a fost observată scăderea funcției renale la un număr de subiecți fără semne de glomerulonefrită (vezi pct. 4.8).

UPCR și eGFR trebuie să fie monitorizate o dată la 3 luni sau mai frecvent, conform indicației clinice, în funcție de antecedentele de boală renală cronică și/sau amiloidoză renală. UPCR și eGFR trebuie să fie monitorizate timp de 8 săptămâni după întreruperea tratamentului. Pacienții cu un raport UPCR mai mare sau egal cu dublul limitei superioare a valorilor normale sau eGFR < 60 ml/min, confirmate la determinări repetate și în absența unei explicații alternative, trebuie să fie monitorizați o dată la 4 săptămâni.

Dacă valoarea eGFR scade până la > 30 %, în absența unei explicații alternative, trebuie să fie luată în considerare întreruperea tratamentului cu inotersen pe perioada în care este investigată cauza.

Dacă UPCR este ≥ 2 g/g (226 mg/mmol), iar valoarea este confirmată la determinări repetate, administrarea inotersenului trebuie să fie întreruptă pe perioada în care se efectuează alte evaluări pentru glomerulonefrita acută. Administrarea inotersenului trebuie să fie oprită definitiv dacă se confirmă glomerulonefrita acută. Dacă glomerulonefrita este exclusă, administrarea poate fi reluată, dacă este indicată clinic și după ce se constată ameliorarea funcției renale (vezi pct. 4.3).

Dacă se confirmă diagnosticul de glomerulonefrită, trebuie să fie luată în considerare instituirea precoce a terapiei imunosupresoare.

Este necesară precauție în cazul medicamentelor nefrotoxice și al altor medicamente care pot afecta funcția renală (vezi pct. 4.5).

Carență de vitamina A

Pe baza mecanismului de acțiune, se anticipează că inotersenul va reduce valorile plasmatiche ale vitaminei A (retinol) până sub limita valorilor normale (vezi pct. 5.1).

Valorile plasmatiche ale vitaminei A (retinol) mai mici decât limita inferioară a valorilor normale trebuie să fie corectate, iar orice simptom sau semn ocular de carență de vitamina A trebuie să fie rezolvat înainte de instituirea tratamentului cu inotersen.

Pacienții cărora li se administrează inotersen trebuie să ia suplimente orale cu o doză de vitamină A de aproximativ 3 000 UI pe zi, pentru a reduce riscul potențial de toxicitate oculară cauzată de carența de vitamina A. Se recomandă trimiterea pacientului la consult oftalmologic dacă apar simptome oculare

care sugerează carența de vitamina A, inclusiv: vedere nocturnă afectată sau cecitate nocturnă, xeroftalmie persistentă, inflamație oculară, inflamație sau ulceratii la nivelul corneei, îngroșare a corneei, perforație a corneei.

În primele 60 de zile de sarcină, atât valorile prea crescute, cât și valorile prea scăzute ale vitaminei A pot fi asociate cu un risc crescut de malformații fetale. Prin urmare, sarcina trebuie să fie exclusă înainte de inițierea tratamentului, iar femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente (vezi pct. 4.6). Dacă femeia intenționează să rămână gravidă, administrarea de inotersen și suplimente de vitamina A trebuie să fie întreruptă, iar valorile vitaminei A trebuie să fie monitorizate și să fi revenit la valorile normale înainte de tentativa de concepție.

În cazul unei sarcini neplanificate, tratamentul cu inotersen trebuie să fie întrerupt. Din cauza timpului de înjumătățire prelungit al inotersenului (vezi pct. 5.2), carența de vitamina A se poate dezvolta și după întreruperea tratamentului. Nu se pot formula recomandări cu privire la continuarea sau întreruperea administrării de suplimente de vitamina A în primul trimestru al unei sarcini neplanificate. Dacă se continuă administrarea suplimentelor de vitamina A, doza zilnică nu trebuie să depășească 3 000 UI pe zi, din cauza lipsei datelor care să susțină utilizarea de doze mai mari. Ulterior, administrarea de suplimente de vitamina A în doză de 3 000 UI pe zi trebuie să fie reluată în al doilea și al treilea trimestru, dacă valorile plasmatiche ale retinolului nu au revenit încă la normal, din cauza riscului crescut de carență de vitamina A în al treilea trimestru.

Nu se cunoaște dacă administrarea suplimentelor de vitamina A în sarcină va fi suficientă pentru a preveni carența de vitamina A în cazul în care gravidei i se administrează în continuare inotersen. Totuși, este improbabil ca creșterea suplimentării de vitamina A la peste 3 000 UI pe zi în timpul sarcinii să corecteze valorile plasmatiche ale retinolului, din cauza mecanismului de acțiune al inotersenului, și ar putea fi nocivă pentru mamă și pentru făt.

Monitorizare hepatică și leziuni hepatice induse de medicamente

La pacienții tratați cu inotersen apar frecvent creșteri ale transaminazelor. Au fost raportate, de asemenea, cazuri grave de leziuni hepatice induse de medicamente (LHIM), inclusiv cazuri cu debut tardiv (până la 1 an). Funcția hepatică trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu inotersen. Valorile enzimelor hepatice trebuie să fie măsurate o dată la 4 săptămâni după instituirea tratamentului cu inotersen, și ulterior o dată pe an sau mai frecvent, conform indicației clinice. La pacienții care raportează simptome care pot indica leziuni hepatice, inclusiv fatigabilitate, anorexie, disconfort în regiunea dreaptă superioară a abdomenului, urină închisă la culoare sau icter, trebuie să se efectueze prompt, preferabil în interval de 72 de ore, evaluarea clinică și teste ale funcției hepatice. Trebuie luată în considerare întreruperea administrării până la efectuarea evaluării clinice și a testelor funcției hepatice. Dacă se suspectează că un pacient a dezvoltat leziuni hepatice induse de inotersen, tratamentul cu inotersen trebuie oprit definitiv.

Inotersen nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Rejetul de transplant hepatic

Inotersenul nu a fost evaluat la pacienții cărora li s-a efectuat transplant hepatic, în cadrul studiilor clinice (pct. 4.2). La pacienții tratați cu inotersen au fost raportate cazuri de rejet al transplantului hepatic. Pacienții cu transplant hepatic anterior trebuie să fie monitorizați pentru decelarea semnelor și simptomelor de rejet de transplant în timpul tratamentului cu inotersen. La acești pacienți, testele funcției hepatice trebuie să fie efectuate lunar. Trebuie să fie luată în considerare întreruperea tratamentului cu inotersen la pacienții care dezvoltă rejet de transplant hepatic în timpul tratamentului.

Precauții înainte de instituirea tratamentului cu inotersen

Numărul de trombocite, rata estimată a filtrării glomerulare (eGFR), raportul proteine-creatinină în urină (UPCR) și valorile enzimelor hepatice și ale vitaminei A trebuie să fie măsurate și o eventuală sarcină trebuie exclusă înainte de instituirea tratamentului cu Tegsedi.

La unii pacienți, pot apărea creșteri tranzitorii ale proteinei C reactive (CRP) și ale trombocitelor după instituirea tratamentului cu inotersen. De obicei, această reacție se remite spontan după câteva zile de tratament.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per 1,5 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Este necesară precauție în cazul pacienților care iau antitrombotice, antiagregante plachetare și medicamente care pot scădea numărul de trombocite, de exemplu acid acetilsalicilic, clopidogrel, warfarină, heparină, heparine cu greutate moleculară mică, inhibitori ai factorului Xa cum sunt rivaroxabanul și apixabanul și inhibitori ai trombinei, cum este dabigatran (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Este necesară precauție în cazul utilizării concomitente cu medicamente nefrotoxice și cu alte medicamente care pot afecta funcția renală, de exemplu sulfonamide, antagoniști ai aldosteronului, anilide, alcaloizi naturali din opiu și alte opiacee (vezi pct. 4.4). Nu a fost efectuată o evaluare sistematică a administrării concomitente de inotersen cu medicamente cu potențial nefrotoxic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă

Inotersenul reduce valorile plasmatice ale vitaminei A, care este esențială pentru dezvoltarea normală a fătului. Nu se cunoaște dacă administrarea suplimentelor de vitamina A va fi suficientă pentru a reduce riscul pentru făt (vezi pct. 4.4). Din acest motiv, sarcina trebuie exclusă înainte de inițierea terapiei cu inotersen, iar femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepție eficace.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea inotersenului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Din cauza posibilului risc teratogen care decurge din valorile dezechilibrate ale vitaminei A, inotersenul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu inotersen. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu inotersen.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă inotersen/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice la animale au evidențiat excreția metaboliților inotersenului în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Tegsedi având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile informații cu privire la efectul inotersenului asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au evidențiat efecte ale inotersenului asupra fertilității masculine sau feminine.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tegsedi nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse observate cel mai frecvent în timpul tratamentului cu inotersen au fost evenimente asociate cu reacțiile de la locul injectării (50,9 %). Alte reacții adverse raportate cel mai frecvent în asociere cu inotersen au fost greață (31,3 %), cefalee (23,2 %), febră cu valori mari (19,6 %), edeme periferice (18,8 %), frisoane (17,9 %), vărsături (15,2 %), anemie (13,4 %), trombocitopenie (13,4 %) și scădere a numărului de trombocite (10,7 %).

Rezumatul reacțiilor adverse în format tabelar

În Tabelul 2 sunt prezentate reacțiile adverse la medicament (RAM) în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei categorii de aparate, sisteme și organe, RAM sunt ordonate după frecvență, cele mai frecvente reacții fiind primele. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse la medicament sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. În plus, categoriile corespunzătoare de frecvență pentru fiecare RAM se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2. Lista reacțiilor adverse din studiile clinice și din surse post punere pe piață

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie Anemie Scădere a numărului de trombocite	Eozinofilie		
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	
Tulburări metabolice și de nutriție		Scădere a apetitului alimentar		
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee			
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială ortostatică Hipotensiune arterială Hematom		
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături Greață			
Tulburări hepatobiliare		Creștere a valorilor transaminazelor		Leziuni hepatice induse de medicamente
Afecțiuni		Prurit		

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie		
Tulburări renale și ale căilor urinare		Glomerulonefrită Proteinurie Insuficiență renală Afecțiune renală acută Afecțare renală		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră cu valori mari Frisoane Reacții la locul de injectare Edeme periferice	Boală asemănătoare gripei Edem periferic Modificări ale culorii tegumentului la locul injectării		
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Contuzie		

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții la locul de injectare

Evenimentele observate cel mai frecvent au inclus evenimente asociate cu reacțiile la nivelul locului injectării (durere, eritem, prurit, edem, erupție cutanată tranzitorie, indurație, echimoze și hemoragie la locul injectării). De obicei, aceste evenimente fie sunt autolimitante, fie pot fi abordate terapeutic prin tratament simptomatic.

Trombocitopenie

Inotersenul este asociat cu scăderea numărului de trombocite, care poate determina trombocitopenie. În studiul clinic de fază 3 NEURO-TTR, au fost observate scăderi ale numărului de trombocite până la valori mai mici decât valorile normale ($140 \times 10^9/l$) la 54 % dintre pacienții tratați cu inotersen și la 13 % dintre pacienții la care s-a administrat placebo; au fost observate scăderi până la valori mai mici de $100 \times 10^9/l$ la 23 % dintre pacienții tratați cu inotersen și la 2 % dintre pacienții la care s-a administrat placebo; valori confirmate ale numărului de trombocite $< 75 \times 10^9/l$ au fost observate la 10,7 % dintre pacienții tratați cu inotersen. La trei (3 %) pacienți s-au constatat valori ale numărului de trombocite $< 25 \times 10^9/l$; unul dintre acești pacienți a suferit o hemoragie intracraniană letală. Pacienții trebuie să fie monitorizați pentru decelarea trombocitopeniei pe durata tratamentului cu inotersen (vezi pct. 4.4).

Imunogenitate

În studiul-pivot de fază 2/3, 30,4 % dintre pacienții tratați cu inotersen au avut rezultat pozitiv la testele de depistare a anticorpilor la medicament după 15 luni de tratament. Dezvoltarea anticorpilor anti-medicament la inotersen a fost caracterizată prin debut tardiv (mediana debutului > 200 zile) și titru scăzut (mediana titrului maxim a fost de 284 în studiul-pivot). Nu au fost observate efecte asupra proprietăților farmacocinetice (concentrația plasmatică maximă (C_{max}), aria de sub curbă (ASC) sau timpul de înjumătățire plasmatică) sau asupra eficacității inotersenului în prezența anticorpilor anti-medicament, însă pacienții cu anticorpi anti-medicament au prezentat mai multe reacții la locul injectării.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, trebuie asigurat tratamentul medical de susținere, inclusiv consultarea unui profesionist din domeniul sănătății și observarea atentă a stării clinice a pacientului.

Trebuie să fie monitorizate cu regularitate valorile trombocitelor și testele funcției renale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru sistemul nervos, codul ATC: N07XX15

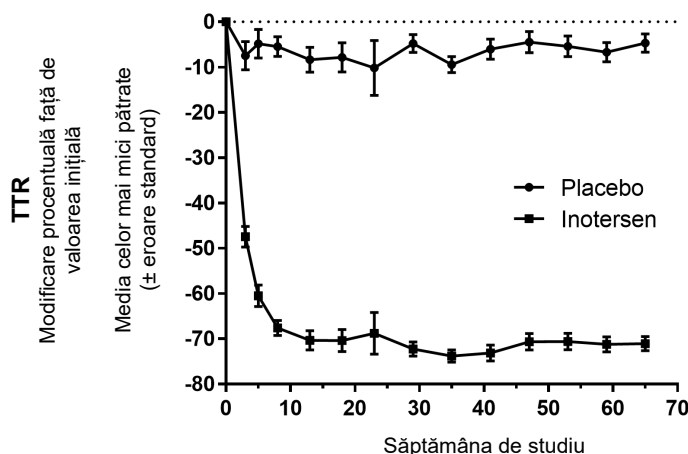
Mecanism de acțiune

Inotersen este o oligonucleotidă antisens (OAS) fosforotioat 2'-O-2-metoxietil (2'-MOE) care inhibă producția de transtiretină (TTR) umană. Legarea selectivă a inotersenului la ARN mesager (ARNm) al TTR provoacă degradarea ambelor tipuri de ARNm al TTR, atât a tipului mutant cât și a tipului sălbatic (normal). Acest lucru împiedică sinteza proteinei TTR la nivelul ficatului, determinând reducerea semnificativă a valorilor proteinei TTR de tip mutant și de tip sălbatic secretate de ficat în circulație.

TTR este o proteină transportoare a proteinei de legare a retinolului 4 (RBP4), care este principalul transportor al vitaminei A (al retinolului). Prin urmare, se anticipează că scăderea valorilor plasmatică ale TTR va determina scăderea valorilor plasmatică ale retinolului până sub limita inferioară a valorilor normale.

Efecte farmacodinamice

În studiul-pivot, un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de fază 2/3, pentru evaluarea eficacității și a siguranței ISIS 420915 la pacienți cu polineuropatie amiloidă familială (studiul NEURO-TTR), în grupul de tratament cu inotersen, a fost observată scăderea marcantă a valorilor TTR circulant, pe întreaga durată a perioadei de tratament de 15 luni, cu modificări procentuale medii față de valoarea inițială a TTR serice cuprinse între 68,41 % și 74,03 % (interval median: între 74,64 % și 78,98 %) din Săptămâna 13 până în Săptămâna 65 (Figura 1). În grupul la care s-a administrat placebo, concentrația serică medie a TTR a scăzut cu 8,50 % în Săptămâna 3, după care a rămas relativ constantă pe întreaga durată a perioadei de tratament.



Transtretină (TTR)
Media celor mai mici pătrate (LSM)
Eroare standard (ES)

Figura 1 Modificarea procentuală în timp a valorilor TTR serice față de valoarea inițială

Eficacitate și siguranță clinică

În studiul multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo NEURO-TTR au fost tratați 172 de pacienți cu amiloidoză ereditară cu transtretină cu polineuropatie (hATTR-PN). Boala hATTR-PN este clasificată în 3 stadii, astfel: i) pacienții din Stadiul 1 nu au nevoie de asistență pentru a se deplasa, ii) pacienții din Stadiul 2 au nevoie de asistență pentru a se deplasa, iar iii) pacienții din Stadiul 3 se deplasează numai în scaunul cu roțile. În studiul NEURO-TTR au fost recrutați subiecți cu hATTR-PN în Stadiul 1 și Stadiul 2 și cu scorul de afectare neuropatică (NIS – Neuropathy Impairment Score) ≥ 10 și ≤ 130 . Studiul a evaluat doza de inotersen de 284 mg administrată prin injectare subcutanată o dată pe săptămână, timp de 65 de săptămâni de tratament. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra fie inotersen, fie placebo. Criteriile de evaluare finale principale pentru eficacitate au fost modificarea din Săptămâna 66 față de valoarea inițială a scorului compus format din scorul de afectare neuropatică modificat + 7 teste (mNIS+7), și a scorului total la chestionarul Norfolk privind calitatea vieții în neuropatia diabetică [Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy (QoL-DN)]. Pacienții au fost stratificați în funcție de stadiul bolii (Stadiul 1 sau Stadiul 2), mutația TTR (V30M sau non-V30M) și tratamentul anterior fie cu tafamidis, fie cu diflunisal (da sau nu). Caracteristicile demografice și patologice la momentul inițial sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3. Caracteristici demografice inițiale

	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)
Vârsta (ani), media (deviație standard)	59,5 (14,05)	59,0 (12,53)
Vârsta de 65 de ani și peste, n (%)	26 (43,3)	48 (42,9)
Bărbați, n (%)	41 (68,3)	77 (68,8)
mNIS+7, media (deviație standard)	74,75 (39,003)	79,16 (36,958)
Norfolk QoL-DN, media (deviație standard)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Stadiul bolii, n (%)		
Stadiul 1	42 (70,0)	74 (66,1)
Stadiul 2	18 (30,0)	38 (33,9)
Mutație TTR V30M ¹ , n (%)		
Da	33 (55,0)	56 (50,0)
Nu	27 (45,0)	56 (50,0)
Tratament anterior cu tafamidis sau diflunisal ¹ , n (%)		
Da	36 (60,0)	63 (56,3)
Nu	24 (40,0)	49 (43,8)

hATTR-CM ² , n (%)	33 (55,0)	75 (66,4)
Durata bolii ³ hATTR-PN (luni) media (deviație standard)	64,0 (52,34)	63,9 (53,16)
Durata bolii ³ hATTR-CM (luni) media (deviație standard)	34,1 (29,33)	44,7 (58,00)

¹ Pe baza datelor din baza de date clinică

² Definită drept toți pacienții cu diagnostic de amiloidoză ereditară cu transtiretină cu cardiomiopatie (hATTR-CM) la intrarea în studiu, sau cu grosime a peretelui ventricular stâng > 1,3 cm determinată la ecocardiogramă, fără antecedente cunoscute de hipertensiune arterială persistentă

³ Durata de la debutul simptomelor până la data consimțământului informat

Scorul de afectare neuropatică modificat (mNIS)

Calitatea vieții în neuropatia diabetică (QoL-DN)

Amiloidoză ereditară cu transtiretină cu polineuropatie (hATTR-PN)

Deviație standard (DS)

Modificările față de valoarea inițială în ceea ce privește ambele criterii de evaluare finale principale (mNIS+7 și Norfolk QoL-DN) au demonstrat un beneficiu semnificativ din punct de vedere statistic în favoarea tratamentului cu inotersen în Săptămâna 66 (Tabelul 4). Rezultatele obținute pentru multiple caracteristici ale bolii [mutație TTR (V30M, non-V30M)], stadiul bolii (Stadiul 1, Stadiul 2), tratamentul anterior cu tafamidis sau diflunisal (da, nu), prezența hATTR-CM (da, nu) în Săptămâna 66 au demonstrat un beneficiu semnificativ din punct de vedere statistic la nivelul tuturor subgrupurilor, pe baza scorului compus mNIS+7, și la nivelul tuturor subgrupurilor, cu excepția unuia (setul CM-Echo; p=0,067) pe baza scorului total Norfolk QoL-DN (Tabelul 5). În plus, rezultatele obținute pentru componentele scorului mNIS+7 și domeniile scorurilor compuse ale Norfolk QoL-DN au fost în concordanță cu analiza criteriilor de evaluare finale principale, demonstrând beneficii în ceea ce privește neuropatiile motorii, senzoriale și vegetative (Figura 2).

Tabelul 4. Analiza criteriului final de evaluare principal mNIS+7 și Norfolk QoL-DN

	mNIS+7		Norfolk-QoL-DN	
	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)
Valoarea inițială n	60	112	59	111
Media (deviație standard)	74,75 (39,003)	79,165 (36,958)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Modificare la Săptămâna 66 n	60	112	59	111
Media celor mai mici pătrate (eroare standard)	25,43 (3,225)	10,54 (2,397)	12,94 (2,840)	4,38 (2,175)
ÎI 95 %	19,11, 31,75	15,85, 15,24	7,38, 18,51	0,11, 8,64
Diferența mediei celor mai mici pătrate (Tegsedi-placebo)		-14,89		-8,56
ÎI 95 %		-22,55, -7,22		-15,42, -1,71
Valoarea p		< 0,001		0,015

Calitatea vieții în neuropatia diabetică (QoL-DN)

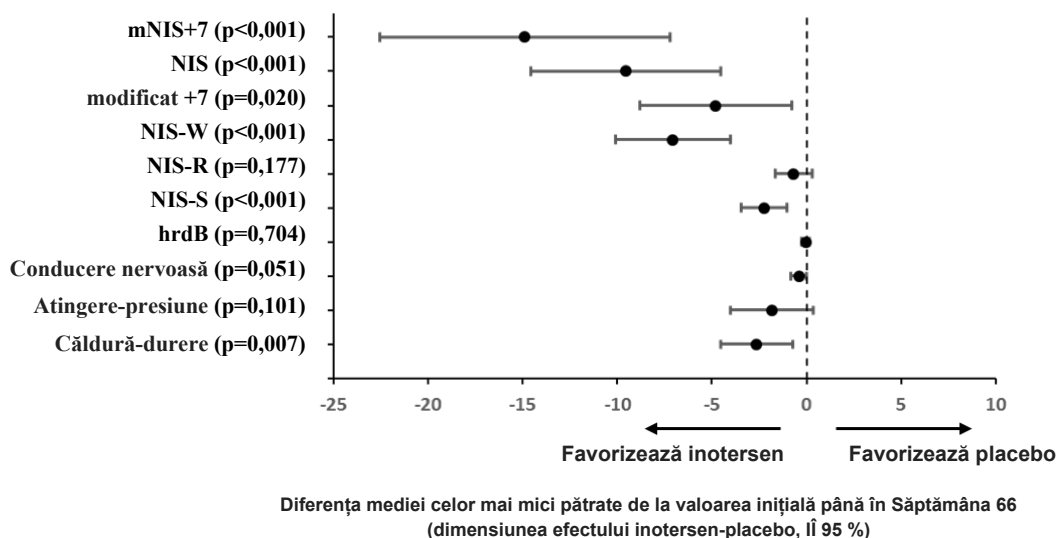
Deviație standard (DS)

Media celor mai mici pătrate (LSM)

Tabelul 5. Analiza subgrupurilor mNIS+7 și Norfolk QoL-DN

mNIS+7		Norfolk QoL-DN	
	Modificare față de valoarea inițială inotersen – placebo		Modificare față de valoarea inițială inotersen – placebo

Subgrup	n (placebo, inotersen)	Diferența mediei celor mai mici pătrate (eroare standard)	Valoarea p	n (placebo, inotersen)	Diferența mediei celor mai mici pătrate (eroare standard)	Valoarea p
Săptămâna 66						
V30M	32, 58	-13,52 (3,795)	P < 0,001	32, 58	-8,14 (3,998)	p=0,042
Non-V30	28, 54	-19,06 (5,334)	P < 0,001	27, 53	-9,87 (4,666)	p=0,034
Boală în stadiul I	39, 74	-12,13 (3,838)	P=0,002	38, 73	-8,44 (3,706)	p=0,023
Boală în stadiul II	21, 38	-24,79 (5,601)	P < 0,001	21, 38	-11,23 (5,271)	p=0,033
Utilizare anterioară a stabilizatorilor	33, 61	-18,04 (4,591)	P < 0,001	32, 60	-9,26 (4,060)	p=0,022
Netratați anterior	27, 51	-14,87 (4,377)	P < 0,001	27, 51	-10,21 (4,659)	p=0,028
Setul CM- Echo	33, 75	-14,94 (4,083)	P < 0,001	33, 75	-7,47 (4,075)	p=0,067
Setul non- CM-Echo	27, 37	-18,79 (5,197)	P < 0,001	26, 36	-11,67 (4,213)	p=0,006



Media celor mai mici pătrate (LSM)
 Calitatea vieții în neuropatia diabetică (QoL-DN)
 Scorul de afectare neuropatică modificat (mNIS)
 NIS-W – subscorul de slăbiciune
 NIS-R – subscorul de reflexe miotatice
 NIS-S – subscorul de senzație clinică
 Frecvența cardiacă în timpul respirației adânci (HRDB)

Figura 2 Diferența dintre grupurile de tratament în ceea ce privește modificarea față de valoarea inițială a celor mai mici pătrate pentru mNIS+7 și componente

O analiză a respondenților la chestionarul mNIS+7, cu praguri cuprinse între o creștere de 0 puncte și o creștere de 30 de puncte față de valoarea inițială (utilizând setul de siguranță) a arătat că grupul tratat cu inotersen a avut o rată de răspuns de aproximativ 2 ori mai mare decât grupul la care s-a administrat

placebo, la fiecare prag testat, demonstrând constanța răspunsului. Respondentul a fost definit drept un subiect care a avut o schimbare față de valoarea inițială mai mică sau egală cu valoarea-prag. Subiecții care întrerup prematur tratamentul, indiferent de motiv, sau pentru care lipsesc datele din săptămâna 66 sunt considerați subiecți fără răspuns. Semnificația statistică în favoarea inotersenului a fost demonstrată la toate pragurile peste o modificare de 0 puncte.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Tegsedi la toate subgrupele de copii și adolescenți în amiloidoza cu transtiretină (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea subcutanată, inotersenul este absorbit rapid în circulația sistemică, în mod dependent de doză, iar timpul median până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime (C_{max}) ale inotersenului a fost cuprins, de obicei, între 2 și 4 ore.

Distribuție

Inotersenul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice umane (> 94 %), iar fracția legată este independentă de concentrația plasmatică. Volumul de distribuție aparent al inotersenului la starea de echilibru este de 293 l la pacienții cu hATTR. Volumul mare de distribuție sugerează că inotersen este distribuit masiv la nivelul țesuturilor după administrarea subcutanată.

Metabolizare

Inotersenul nu este un substrat pentru metabolizarea de către CYP450, și este metabolizat în țesuturi de endonucleaze, formând oligonucleotide mai scurte inactive, care constituie substratul pentru metabolizarea suplimentară de către exonucleaze. Inotersenul în formă nemetabolizată este componenta predominantă aflată în circulație.

Eliminare

Eliminarea inotersenului implică atât metabolizarea în țesuturi, cât și excreția în urină. Atât inotersenul, cât și metaboliții săi cu oligonucleotide mai scurte se excretă în urină la om. Substanța activă nemetabolizată se recuperează în urină în proporție limitată la mai puțin de 1 %, în decurs de 24 de ore după administrarea dozei. După administrarea subcutanată, timpul de înjumătățire prin eliminare a inotersenului este de aproximativ 1 lună.

Grupe speciale de pacienți

Pe baza analizei farmacocineticii populaționale, vârsta, greutatea corporală, sexul și rasa nu au efecte cu relevanță clinică asupra expunerii la inotersen. Evaluările certe au fost limitate în unele cazuri, deoarece covariabilele au fost limitate de valorile globale mici.

Vârstnici

Nu au fost observate diferențe generale în ceea ce privește farmacocinetica între pacienții vârstnici și alți pacienți adulți.

Insuficiență renală

O analiză a farmacocineticii populaționale sugerează că insuficiența renală ușoară și moderată nu are efecte cu relevanță clinică asupra expunerii sistemice la inotersen. Nu sunt disponibile date referitoare la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica inotersenului la pacienții cu insuficiență hepatică nu a fost studiată. Inotersenul nu este metabolizat în principal la nivel hepatic, nu este un substrat pentru oxidarea de către CYP450, și este metabolizat extensiv de nucleaze în toate țesuturile de distribuție. Astfel, nu se anticipează modificarea parametrilor farmacocinetici în insuficiența hepatică ușoară până la moderată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicologie

În studiile de toxicitate cronică efectuate la șoareci, șobolani și maimuțe a fost observată scăderea numărului de trombocite, la valori ale ASC de 1,4-2 ori mai mari decât valoarea ASC la om la doza terapeutică de inotersen recomandată. La unele maimuțe au fost observate scăderi masive ale numărului de trombocite, asociate cu creșterea incidențelor hemoragiilor sau ale echimozelor. Numărul de trombocite a revenit la normal când tratamentul a fost întrerupt, însă a scăzut până la valori și mai mici când a fost reluată administrarea de inotersen. Acest lucru sugerează un mecanism imunologic.

Captarea masivă și persistentă a inotersenului a fost observată la nivelul unor diverse tipuri de celule, din mai multe organe, la toate speciile de animale testate, inclusiv la nivelul monocitelor/macrofagelor, celulelor epiteliale din tubul contort proximal renal, celulelor hepatice Kupffer și infiltratelor celulare histiocitare din ganglionii limfatici și de la locurile de injectare. Acumularea renală a inotersenului a fost asociată cu proteinurie la șobolani, la valori ale ASC de 13,4 ori mai mari decât valoarea ASC la om la doza terapeutică de inotersen recomandată. În plus, la șoareci și la șobolani a fost observată scăderea în greutate a timusului, din cauza depleției limfocitare. La maimuțe au fost observate infiltrate celulare perivascularare formate din celule limfohistiocitare la nivelul mai multor organe. Aceste modificări pro-inflamatoare ale organelor au fost observate la valori ale ASC de 1,4-6,6 ori mai mari decât valoarea ASC la om la doza terapeutică de inotersen recomandată, la toate speciile de animale testate, și au fost însoțite de creșterea valorilor plasmatică ale diverselor citokine/chemokine.

Genotoxicitate/carcinogenitate

Inotersen nu a prezentat potențial genotoxic în testele *in vitro* și *in vivo* și nu a avut efect carcinogen la șoarecii transgenici rasH2.

Administrarea subcutanată a inotersenului la șobolani Sprague-Dawley timp de maximum 94 de săptămâni în doze de 0,5, 2 și 6 mg/kg/săptămână a determinat o incidență asociată cu doza a fibrosarcomului pleomorfic subcutanat și a fibrosarcomului subcutanat (de tip monomorfic) la doza de 2 și 6 mg/kg/săptămână la locul de injectare sau în regiunea locului de injectare. Se consideră că relevanța la om a acestor constatări este scăzută.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Inotersen nu a avut efecte asupra fertilității, dezvoltării embrio-fetale sau a dezvoltării postnatale la șoareci și iepuri, la doze de aproximativ 3 ori mai mari decât echivalentul dozei maxime recomandate la om. Inotersenul a fost excretat în proporție mică în lapte la șoareci. Totuși, inotersenul nu are activitate farmacologică la șoareci și iepuri. În consecință, în aceste investigații au putut fi surprinse numai efectele asociate cu proprietățile chimice ale inotersenului. Totuși, nu au fost observate efecte asupra dezvoltării embrio-fetale după administrarea la șoareci a unui analog al inotersenului specific pentru șoareci, care a fost asociat cu o inhibare de ~60 % a expresiei ARNm al TTR (variația individuală a atins scăderi de până la 90 %).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă pentru preparate injectabile
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

Tegsedi poate fi păstrat afară din frigider timp de maximum 6 săptămâni la temperaturi sub 30 °C. Dacă nu este utilizat în decurs de 6 săptămâni, trebuie să fie eliminat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

1,5 ml de soluție în seringă preumplută din sticlă de tip 1 transparentă.

Tavă cu capac detașabil.

Cutie cu 1 seringă preumplută sau 4 seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Tegsedi trebuie să fie inspectat vizual înainte de administrare. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră până la galben pal. Dacă soluția este tulbure sau conține particule vizibile, conținutul nu trebuie să fie injectat.

Fiecare seringă preumplută trebuie să fie utilizată o singură dată, după care trebuie să fie pusă într-un recipient pentru obiecte ascuțite în vederea eliminării.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1296/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 06 iulie 2018

Data ultimei reînnoiri: 24 martie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de lansarea Tegsedi în fiecare stat membru, Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să stabilească, de comun acord cu Autoritatea națională competentă (ANC), conținutul și formatul materialelor educative, inclusiv mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuție și toate celelalte aspecte ale programului.

DAPP se va asigura că, în fiecare stat membru în care Tegsedi este pus pe piață, tuturor pacienților cărora se preconizează că li se va administra medicamentul li se pune la dispoziție un card de avertizare a pacientului (de dimensiunea unui portofel), cu scopul de a preveni și/sau de a reduce la minimum riscurile importante identificate de trombocitopenie, glomerulonefrită, hepatotoxicitate, riscul important potențial de toxicitate oculară cauzată de carența de vitamina A, respingerea transplantului de ficat și că pacienților li se reamintește:

- Să aibă în permanență asupra lor cardul, pe durata tratamentului și timp de până la 8 săptămâni după întreruperea tratamentului;

- Lista semnelor și simptomelor de trombocitopenie, glomerulonefrită, hepatotoxicitate, toxicitate oculară cauzată de carența de vitamina A și respingere a transplantului de ficat, subliniindu-se faptul că acestea pot fi severe sau pot pune viața în pericol, și recomandarea ca pacienții să se adreseze imediat medicului lor sau să se prezinte la unitatea de primiri urgențe dacă apar aceste semne și simptome;
- Să efectueze toate analizele de sânge sau urină conform recomandărilor medicului;
- Să aibă o listă cu toate celelalte medicamente pe care le iau, pe care să o prezinte la toate vizitele la profesioniștii din domeniul sănătății.

În plus față de instrucțiunea de a include detaliile de contact ale medicului curant și datele de contact cu privire la raportarea reacțiilor adverse, cardul pacientului trebuie să conțină și următoarele:

- Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la faptul că pacientul ia Tegsedi, indicația acestuia și principalele preocupări cu privire la siguranță;
- Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la faptul că, din cauza riscurilor de trombocitopenie și glomerulonefrită, numărul de trombocite al pacienților trebuie să fie monitorizat cel puțin o dată la 2 săptămâni pe toată durata ciclului de tratament cu inotersen, iar raportul proteine-creatinină în urină și rata estimată a filtrării glomerulare trebuie să fie monitorizate cel puțin o dată la 3 luni sau mai frecvent, conform indicațiilor clinice, pe baza antecedentelor de boală renală cronică și/sau de amiloidoză renală;
- Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la faptul că, dacă numărul de trombocite scade sub $25 \times 10^9/l$, tratamentul cu Tegsedi trebuie să fie oprit definitiv și se recomandă terapia cu corticosteroizi;
- Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la faptul că numărul de trombocite, raportul proteine-creatinină în urină și eGFR trebuie monitorizate timp de 8 săptămâni după întreruperea tratamentului;
- Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la faptul că, dacă se confirmă glomerulonefrita, tratamentul cu Tegsedi trebuie să fie oprit definitiv și trebuie să se ia în considerare inițierea precoce a terapiei imunosupresoare;
- Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la faptul că Tegsedi este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Funcția hepatică trebuie evaluată înainte de inițierea Tegsedi. La pacienții care raportează simptome care pot indica leziuni hepatice trebuie să se efectueze prompt, preferabil în interval de 72 de ore, evaluarea clinică și teste ale funcției hepatice. Trebuie luată în considerare întreruperea administrării până la efectuarea evaluării clinice și a testelor funcției hepatice;
- Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la faptul că este necesară oprirea definitivă a tratamentului cu Tegsedi în cazul unei leziuni hepatice induse de medicamente;
- Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la faptul că enzimele hepatice trebuie măsurate după 4 luni de la inițierea tratamentului cu Tegsedi și ulterior o dată pe an sau mai frecvent, conform indicațiilor clinice, pentru a depista cazurile de insuficiență hepatică. Pacienții care au efectuat anterior un transplant de ficat trebuie monitorizați pentru identificarea semnelor și simptomelor de respingere a transplantului în timpul tratamentului cu Tegsedi. La acești pacienți, testele privind funcția hepatică trebuie efectuate lunar;
- Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la faptul că se recomandă efectuarea unei evaluări oftalmologice în cazul în care apar simptome oculare în concordanță cu carența de vitamina A;
- Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la faptul că trebuie să se ia în considerare întreruperea administrării Tegsedi la pacienții care se confruntă cu respingerea transplantului de ficat în timpul tratamentului.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tegsedi 284 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
inotersen

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml conține inotersen 189 mg (sub formă de inotersen sodic).
Fiecare seringă preumplută conține inotersen 284 mg (sub formă de inotersen sodic) per 1,5 ml de soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și acid clorhidric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
1 seringă preumplută
4 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.
Exclusiv pentru o singură utilizare.
Pentru a deschide, ridicați aici și trageți

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

După eliberarea către pacient, poate fi păstrat timp de maximum 6 săptămâni la temperaturi sub 30 °C.
Dacă nu este utilizat, trebuie să fie eliminat.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tegsedi

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

CAPACUL DETAȘABIL AL TĂVII

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tegsedi 284 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
inotersen

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Akcea Therapeutics

3. DATA DE EXPIRARE

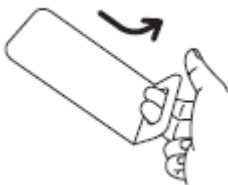
EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

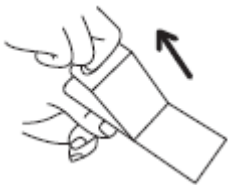
Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Administrare subcutanată



1. Îndoți și rupeți



2. Trageți pentru a deschide

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Tegsedi 284 mg injectabil
inotersen
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Tegsedi 284 mg soluție injectabilă în seringă preumplută inotersen

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tegsedi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tegsedi
3. Cum să utilizați Tegsedi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tegsedi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tegsedi și pentru ce se utilizează

Tegsedi conține substanța activă inotersen. Inotersen este utilizat pentru a trata adulții cu amiloidoză ereditară cu transtiretină. Amiloidoza ereditară cu transtiretină este o boală genetică care face ca mici fibre dintr-o proteină numită transtiretină să se acumuleze în organele dumneavoastră, împiedicând funcționarea corectă a acestora. Tegsedi este utilizat atunci când boala cauzează simptome de polineuropatie (leziuni ale nervilor).

Inotersen este un tip de medicament numit inhibitor al oligonucleotidelor antisens. Acționează prin scăderea producerii de transtiretină în ficat, reducând astfel riscul ca fibrele de transtiretină să se acumuleze în organe și să cauzeze simptome.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tegsedi

Nu utilizați Tegsedi:

- Dacă sunteți alergic la inotersen sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6.).
- Dacă testele arată că aveți un număr foarte mic de trombocite, care sunt celulele din sânge care se unesc pentru a ajuta la coagularea sângelui.
- Dacă testele funcției ficatului sau analizele proteinelor din urină indică semne ale unor probleme severe ale rinichilor.
- Dacă prezentați o reducere severă a funcției ficatului (insuficiență hepatică).

Atenționări și precauții

Înainte de a începe tratamentul cu Tegsedi, medicul dumneavoastră vă va măsura numărul de celule din sânge, funcția ficatului, funcția rinichilor și valorile vitaminei A și ale proteinelor în urină. Este posibil, de asemenea, să vi se efectueze un test de sarcină pentru confirmarea unui rezultat negativ. Veți fi tratat cu Tegsedi numai dacă toți acești parametri se încadrează în valori acceptabile și

rezultatul testului de sarcină este negativ, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră recomandă explicit tratamentul. Medicul dumneavoastră va repeta cu regularitate aceste verificări pe durata tratamentului. Este important să vi se efectueze regulat aceste analize de sânge și urină pe toată durata administrării Tegsedi.

Trombocitopenie

Tegsedi poate reduce numărul celulelor din sânge responsabile pentru coagularea sângelui (trombocite), ceea ce poate cauza o afecțiune numită trombocitopenie în orice moment pe durata tratamentului cu Tegsedi (vezi pct. 4). Atunci când nu aveți suficiente trombocite, cum este cazul în trombocitopenie, este posibil ca sângele dumneavoastră să nu se coaguleze suficient de rapid pentru a opri sângerarea. Acest lucru poate cauza vânătăi, precum și alte probleme mai grave, de exemplu sângerare excesivă și hemoragie internă. Medicul dumneavoastră vă va verifica valorile trombocitelor din sânge înainte de tratament și cu regularitate pe toată durata ciclului de tratament cu Tegsedi. Efectuarea regulată a acestor analize de sânge pe toată durata administrării Tegsedi este importantă din cauza riscului de sângerare gravă ca urmare a numărului scăzut de trombocite. Dacă opriți administrarea Tegsedi, valorile trombocitelor trebuie să fie verificate la 8 săptămâni după întrerupere.

Trebuie să vă prezentați imediat la medic dacă prezentați apariție inexplicabilă de vânătăi sau erupție cu mici pete roșii pe piele (numite peteșii), sângerare din tăieturi ale pielii, care nu se oprește sau curge lent, sângerare la nivelul gingiilor sau sângerare nazală, sânge în urină sau scaun, sau sângerare la nivelul albului ochiului. Solicitați imediat asistență medicală dacă aveți gâtul rigid sau o durere de cap neobișnuită și severă, deoarece aceste simptome ar putea fi cauzate de o sângerare la nivelul creierului.

Glomerulonefrită/probleme ale rinichilor

Glomerulonefrita este o boală a rinichilor, în care aceștia nu funcționează corect din cauza inflamației și a leziunilor renale. Unii pacienți tratați cu inotersen au dezvoltat această boală. Simptomele glomerulonefritei sunt: urină cu spumă, urină de culoare roz sau maro, sânge în urină sau cantitate de urină mai scăzută decât de obicei.

De asemenea, la unii pacienți tratați cu inotersen a apărut o reducere a funcției renale, fără ca aceștia să fi avut glomerulonefrită.

Medicul dumneavoastră vă va verifica funcția rinichilor înainte de tratament și cu regularitate pe durata tratamentului cu Tegsedi. Efectuarea regulată a acestor analize de sânge pe toată durata administrării Tegsedi este importantă din cauza riscului de probleme renale. Dacă opriți administrarea Tegsedi, funcția rinichilor trebuie să fie verificată la 8 săptămâni după întrerupere. Dacă a apărut glomerulonefrita, medicul dumneavoastră vă va trata pentru această boală.

Carență de vitamina A

Tegsedi poate scădea cantitatea de vitamina A (numită și retinol) din organism. Medicul dumneavoastră vă va măsura valorile vitaminei A, iar dacă sunt deja scăzute, deficitul trebuie corectat și toate simptomele trebuie rezolvate înainte să începeți tratamentul cu Tegsedi. Simptomele carenței de vitamină A includ:

- Ochi uscați, dificultăți de vedere, scădere a vederii nocturne, vedere încețoșată sau neclară.

Dacă aveți probleme de vedere sau alte probleme oculare atunci când utilizați Tegsedi, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate trimite la un oftalmolog pentru consult, dacă este necesar.

Medicul dumneavoastră vă va spune să luați în fiecare zi un supliment de vitamina A pe durata tratamentului cu Tegsedi.

Atât valorile prea mari, cât și valorile prea mici ale vitaminei A pot afecta dezvoltarea fătului. Prin urmare, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să se asigure că nu sunt gravide înainte de inițierea

tratamentului cu Tegsedi și trebuie să utilizeze metode de contracepție eficace (vezi pct. „*Sarcina și alăptarea*” de mai jos).

Dacă intenționați să rămâneți gravidă, trebuie să nu mai luați inotersen și suplimente de vitamina A, și să vă asigurați că valorile vitaminei A au revenit la normal înainte de a încerca să rămâneți gravidă.

În cazul unei sarcini neplanificate, trebuie să nu mai luați inotersen. Totuși, din cauza activității prelungite a Tegsedi, este posibil ca valorile scăzute ale vitaminei A să persiste. Nu se cunoaște dacă administrarea în continuare a suplimentelor de vitamina A în doză de 3 000 UI pe zi îi va face rău fătului în primul trimestru de sarcină, însă nu trebuie depășită această doză. Trebuie să reluați administrarea suplimentelor de vitamina A în al doilea și al treilea trimestru de sarcină dacă valorile vitaminei A nu au revenit la normal, din cauza riscului crescut de carență de vitamina A în trimestrul al treilea.

Leziuni ale ficatului și monitorizare

Tegsedi poate provoca probleme grave ale ficatului. Veți avea nevoie de un test de sânge înainte de a începe să luați inotersen pentru a verifica dacă ficatul dumneavoastră funcționează corect. De asemenea, veți avea nevoie de aceste analize de sânge în mod regulat în timp ce luați acest medicament. Este important să faceți aceste analize de sânge regulat atât timp cât luați Tegsedi.

Respingerea transplantului de ficat

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Tegsedi dacă vi s-a efectuat un transplant de ficat. La pacienții aflați în tratament cu Tegsedi au fost raportate cazuri de respingere a transplantului de ficat. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu regularitate pentru a depista această situație în timpul tratamentului cu Tegsedi.

Copii și adolescenți

Tegsedi nu trebuie să fie utilizat la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani.

Tegsedi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. Este important să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți deja tratat cu oricare dintre următoarele:

- Medicamente care previn coagularea sângelui sau care scad numărul de trombocite din sânge, de exemplu acid acetilsalicilic, heparină, warfarină, clopidogrel, rivoraxaban și dabigatran.
- Orice medicament care poate afecta funcția rinichilor sau poate provoca leziuni ale rinichilor, de exemplu sulfonamide (utilizate ca antibacteriene), anilide (utilizate pentru tratarea febrei, a durerilor difuze și a durerilor acute), antagoniști ai aldosteronului (utilizați ca diuretice) și alcaloizi naturali din opiu și alte opioace (utilizate pentru tratamentul durerii).

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Femei aflate la vârstă fertilă

Tegsedi va reduce valorile vitaminei A din organismul dumneavoastră; vitamina A este importantă pentru dezvoltarea normală a fătului în timpul sarcinii. Nu se cunoaște dacă administrarea suplimentelor de vitamina A poate compensa riscul carenței de vitamina A care ar putea afecta fătul (vezi pct. „*Atenționări și precauții*” de mai sus). Dacă sunteți femeie aflată la vârstă fertilă, trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficace și trebuie să vă asigurați că nu sunteți gravidă înainte de a începe tratamentul Tegsedi.

Sarcina

Nu trebuie să utilizați Tegsedi dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă recomandă explicit acest lucru.

Alăptarea

Inotersen poate fi excretat în laptele matern. Nu se poate exclude un risc pentru sugarul alăptat. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă să întrerupeți alăptarea sau să întrerupeți tratamentul cu Tegsedi.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu s-a demonstrat că utilizarea Tegsedi afectează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Tegsedi conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per 1,5 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Tegsedi

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată de Tegsedi este o doză de inotersen 284 mg.

Dozele trebuie să fie administrate o dată pe săptămână. Toate dozele următoare trebuie să fie injectate o dată pe săptămână, în aceeași zi a săptămânii.

Cale și mod de administrare

Tegsedi se administrează numai prin injecție subcutanată (sub piele).

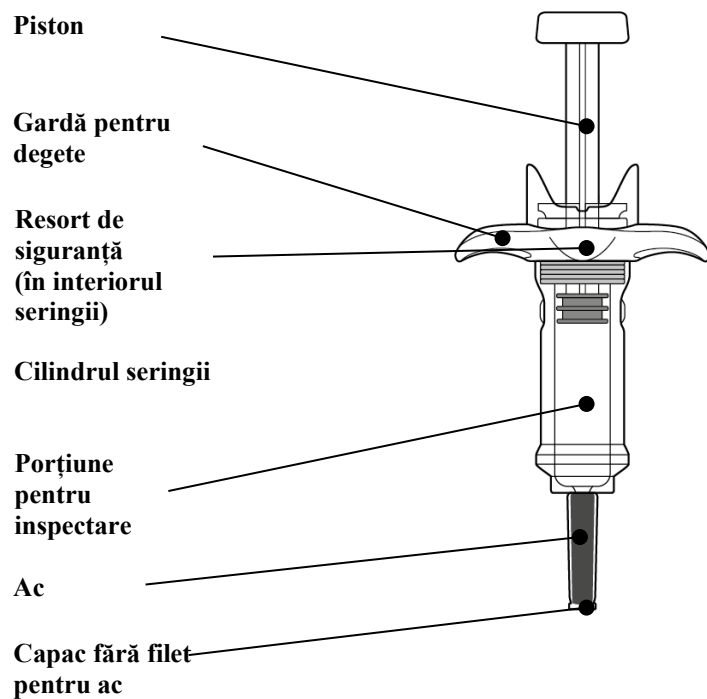
Instrucțiuni de utilizare

Înainte să utilizați seringă preumplută, trebuie ca medicul să vă arate, dumneavoastră sau persoanei care are grijă de dumneavoastră, cum să o utilizați corect. Dacă dumneavoastră aveți sau persoana care are grijă de dumneavoastră are întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră.

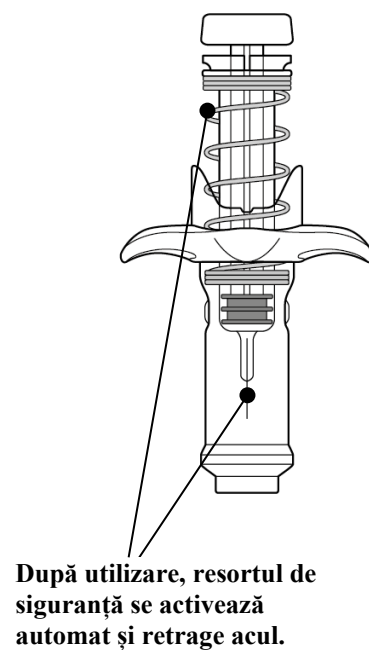
Citiți instrucțiunile de utilizare înainte de a începe să utilizați seringă preumplută și de fiecare dată când reînnoiți rețeta. Este posibil să apară informații noi.

Ghid privind părțile componente

Înainte de utilizare



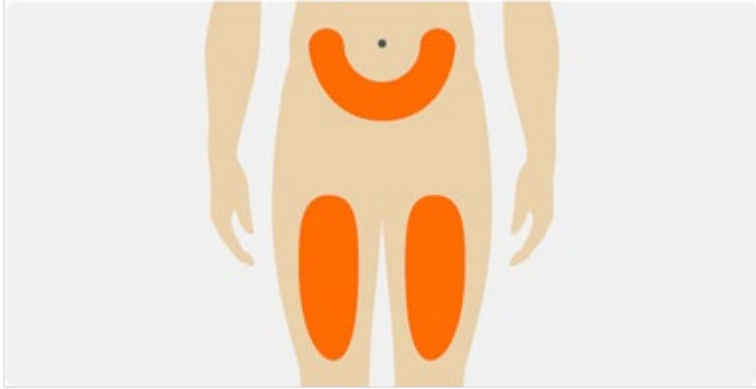
După utilizare



Fiecare seringă preumplută conține o doză și este exclusiv pentru o singură utilizare.

ATENȚIONĂRI	
Nu scoateți dopul de pe ac înainte de a ajunge la Pasul 6 din aceste instrucțiuni și de a fi gata să vă injectați Tegsedi; Nu dați seringă altei persoane și nu refolosiți seringă nici pentru dumneavoastră; Nu utilizați seringă preumplută dacă este scăpată pe o suprafață dură sau este deteriorată; Nu congelați seringă preumplută; Dacă survine oricare dintre situațiile de mai sus, aruncați seringă preumplută într-un recipient (pentru obiecte ascuțite) rezistent la înțepături și utilizați o nouă seringă preumplută.	
PREGĂTIRE	
1. Pregătiți-vă materialele necesare	
- 1 seringă preumplută din frigider - 1 tampon cu alcool (nu este inclus) - 1 tampon de tifon sau vată (nu este inclus) - 1 recipient (pentru obiecte ascuțite) rezistent la înțepături (nu este inclus) Nu injectați medicamentul până nu aveți la îndemână toate materialele enumerate.	
2. Pregătiți-vă să utilizați seringă preumplută	
• Scoateți din cutie tava de plastic și verificați data expirării. Nu utilizați dacă data expirării este depășită. • Lăsați seringă preumplută să stea la temperatura camerei (20 °C - 25 °C) timp de 30 de minute înainte de injectare. Nu încălziți în niciun alt mod seringă preumplută. De exemplu, nu încălziți seringă în cuptorul cu microunde sau în apă caldă și nu o plasați lângă alte surse de căldură. • Scoateți din tavă seringă preumplută apucând-o de corpul cilindric. Nu mișcați pistonul.	
3. Verificați medicamentul din seringă preumplută	
Examinați vizual zona de inspectare, pentru a confirma că soluția este limpede și incoloră sau de culoare galben pal. Este normal să vedeți bule de aer în soluție. Nu trebuie să faceți nimic în legătură cu bulele de aer. Nu utilizați dacă soluția are aspect tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule. Dacă soluția are aspect tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule, aruncați seringă preumplută într-un recipient (pentru obiecte ascuțite) rezistent la înțepături și utilizați o nouă seringă preumplută.	

4. Alegeți locul de injectare



Alegeți un loc de injectare de pe abdomen (burtă) sau de pe partea frontală a coapselor.

Dacă Tegsedi vă este administrat de persoana care are grijă de dumneavoastră, locul de injectare poate fi și exteriorul părții superioare a brațului.

Nu injectați la distanță mai mică de 3 cm de ombilic (buric).

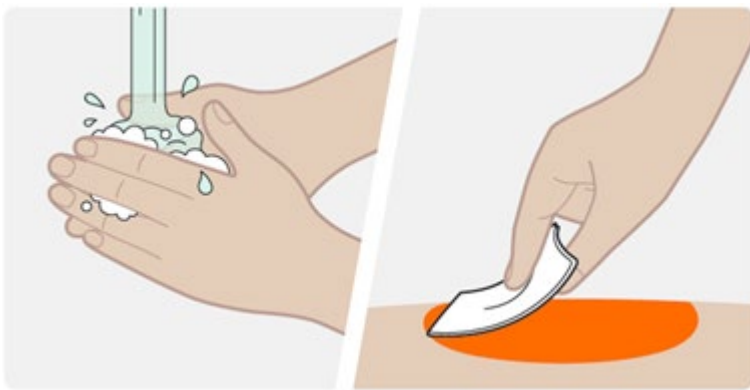
Nu injectați de fiecare dată în același loc.

Nu injectați în regiuni cu piele învinețită, sensibilă la atingere, roșie sau întărită.

Nu injectați în regiuni cu tatuaje, cicatrice sau piele deteriorată.

Nu injectați prin îmbrăcăminte.

5. Curățați locul de injectare



Spălați-vă pe mâini cu apă și săpun.

Curățați locul de injectare cu un tampon cu alcool, folosind o mișcare circulară. Așteptați ca locul să se usuce prin evaporare.

Nu atingeți din nou locul de injectare înainte de a injecta.

INJECTAREA

6. Scoateți dopul acului



Țineți seringă preumplută apucând-o de corpul cilindric, cu acul în direcția opusă față de dumneavoastră.

Scoateți dopul de pe ac trăgându-l dintr-o mișcare. Nu îl scoateți prin răsucire.

Este posibil să vedeți o picătură de lichid în vârful acului. Acest lucru este normal.

Aveți grijă că nu atingeți pistonul cu mâna, pentru a nu apăsa accidental pe piston înainte să fiți gata de injectare.

Nu scoateți dopul de pe ac înainte de a fi gata să injectați imediat.

Nu trageți dopul în timp ce țineți seringă preumplută de piston.

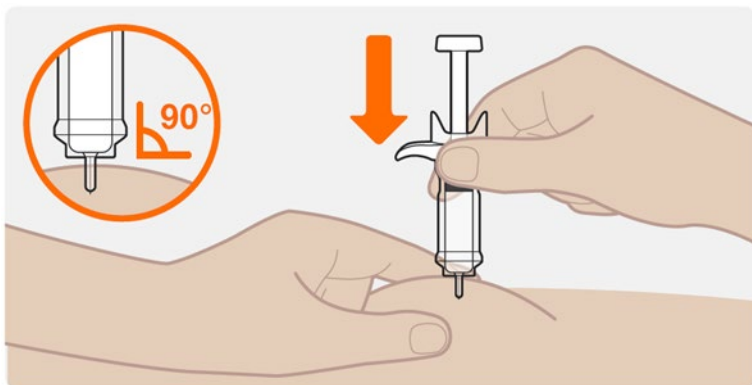
Țineți întotdeauna seringă de corpul cilindric.

Nu permiteți contactul acului cu nicio suprafață.

Nu eliminați bulele de aer din seringă preumplută.

Nu puneți dopul la loc pe acul seringii preumplute.

7. Introduceți acul



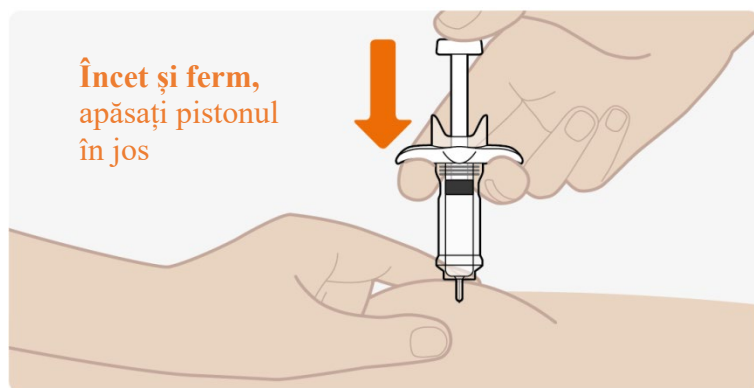
Țineți seringă preumplută cu o mână.

Apucați pielea din jurul locului de injectare așa cum v-a arătat profesionistul din domeniul medical. Fie strângeți ușor pielea de la locul de injectare, fie administrați injecția fără a strânge pielea.

Introduceți lent acul în locul de injectare ales, la un unghi de 90, până când acul este introdus complet.

Nu țineți seringă preumplută de piston și nu apăsați pe piston pentru a introduce acul.

8. Începeți injectarea



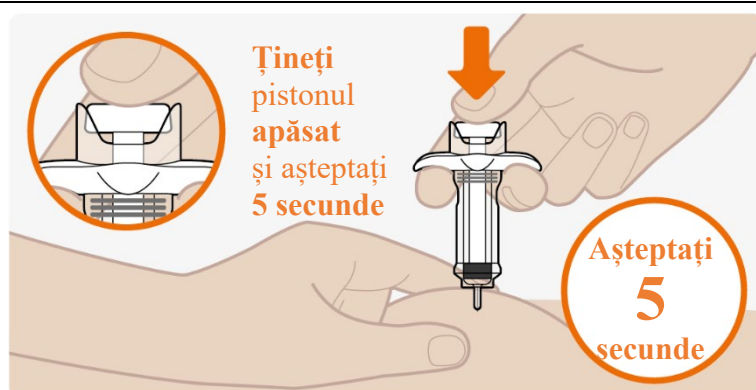
Apăsați pistonul în jos, încet și ferm, până când nu mai înaintază și până când medicamentul este injectat. Asigurați-vă că acul rămâne introdus complet în locul de injectare cât timp injectați medicamentul.

Este important să apăsați pistonul până când nu mai înaintază. Seringa preumplută poate emite un sunet ca un declic atunci când apăsați pe piston. Acest lucru este normal. Sunetul **nu** înseamnă că injecția s-a terminat.

Este posibil să simțiți că pistonul s-a înțepenit spre sfârșitul injecției. Poate fi necesar să apăsați puțin mai tare pe piston, pentru a vă asigura că a ajuns la capătul cursei și nu mai înaintază.

Nu eliberați pistonul.

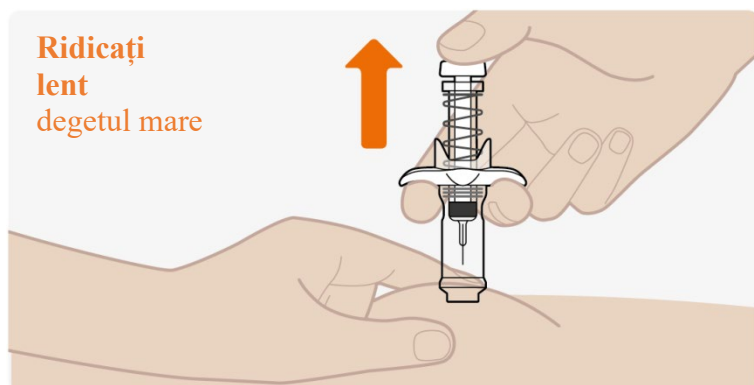
9. Apăsați pistonul în jos



La sfârșitul injecției, apăsați ferm pe piston. Țineți pistonul apăsat și așteptați **5 secunde**. Dacă eliberați pistonul prea repede, este posibil să nu fie administrată întreaga cantitate de medicament.

Pistonul va începe să se ridice automat, ceea ce înseamnă că pistonul a fost apăsat până la capăt. Apăsați din nou dacă pistonul nu începe să se ridice automat.

10. Finalizați injectarea



Ridicați lent degetul de pe piston și așteptați ca resortul de siguranță să împingă automat pistonul în sus.

Ar trebui ca acul să fie retras acum în siguranță în interiorul seringii preumplute, iar resortul mecanismului de siguranță să fie vizibil în afara pistonului.

Când pistonul se oprește, înseamnă că injectia s-a finalizat.

Dacă pistonul nu se ridică automat atunci când nu mai exercitați presiune, înseamnă că resortul de siguranță nu s-a activat, și trebuie să apăsați din nou pistonul, cu mai multă forță.

Nu trageți pistonul cu mâna.

Ridicați cu totul seringă preumplută, drept în sus.

Nu încercați să puneți la loc dopul pe acul retras.

Nu fricționați locul de injectare.

ELIMINARE ȘI ÎNGRIJIRE

Eliminați seringă preumplută folosită



Imediat după utilizare, puneți seringă preumplută folosită într-un recipient pentru obiecte ascuțite. Nu eliminați seringă preumplută folosită în deșeurile menajere.

Dacă utilizați mai mult Tegsedi decât trebuie

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului, sau mergeți imediat la cea mai apropiată unitate de primiri urgențe, chiar dacă nu aveți simptome.

Dacă uitați să utilizați Tegsedi

Dacă uitați o doză de Tegsedi, administrați-vă doza următoare cât mai curând posibil, cu excepția cazului în care următoarea doză programată ar trebui să fie administrată în următoarele două zile, caz în care doza uitată trebuie omisă cu totul, iar doza următoare trebuie să fie administrată conform planificării.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Tegsedi

Nu întrerupeți tratamentul cu Tegsedi decât dacă vă spune medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse, nu mai utilizați Tegsedi și contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră:

- Simptome care pot indica glomerulonefrita (o boală în care rinichii nu funcționează corect), de exemplu urină cu spumă, urină de culoare roz sau maro, sânge în urină sau cantitate de urină mai scăzută decât de obicei. Glomerulonefrita este o reacție adversă frecventă a inotersenului (poate afecta până la 1 din 10 persoane).
- Simptome care ar putea indica trombocitopenie (incapacitate de coagulare a sângelui din cauza valorilor scăzute de trombocite), de exemplu apariția inexplicabilă de vânătăi sau erupție cu mici pete roșii pe piele (numite peteșii), sângerare din tăieturi ale pielii care nu se oprește sau curge lent, sângerare la nivelul gingiilor sau sângerare nazală, sânge în urină sau scaun sau sângerare la nivelul albului ochiului. Un nivel scăzut de trombocite este o reacție adversă foarte frecventă a inotersenului (poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane).
- Simptome care ar putea indica leziuni ale ficatului, cum ar fi îngălbenirea ochilor sau a pielii sau urină închisă la culoare, potențial însoțite de mâncărimi ale pielii, durere în partea dreaptă-sus a zonei stomacului (abdomenului), pierderea poftei de mâncare, sângerare sau vânătăi care apar mai ușor decât în mod normal sau senzație de oboseală.

Solicitați imediat asistență medicală dacă aveți gâtul rigid sau o durere de cap neobișnuită și severă, deoarece aceste simptome ar putea fi cauzate de o sângerare la nivelul creierului.

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Scădere a numărului de globule roșii din sânge, care poate cauza paloare a pielii și slăbiciune sau lipsă de aer (anemie)
- Durere de cap
- Vărsături sau greață (stare de rău)
- Creștere a temperaturii corporale
- Senzație de frig (frisoane) sau tremurături
- Durere, roșeață, mâncărime sau învinețire la locul injectării
- Umflare a gleznelor, picioarelor sau degetelor (edem periferic)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Creștere a numărului de globule albe din sânge numite eozinofile (eozinofilie)
- Scădere a poftei de mâncare
- Senzație de leșin sau amețală, în special la ridicarea în poziție verticală (tensiune arterială mică, hipotensiune arterială)
- Apariție de vânătăi
- Acumulare de sânge în țesuturi, care poate avea aspect de vânătaie severă (hematom)
- Mâncărimi
- Erupție trecătoare pe piele
- Afectare a rinichilor care poate determina funcționarea necorespunzătoare a rinichilor sau insuficiență renală
- Modificări ale rezultatelor analizelor de sânge și urină (acestea pot identifica afectarea ficatului sau a rinichilor)
- Simptome asemănătoare gripei, de exemplu temperatură mare, dureri și frisoane (boală asemănătoare gripei)
- Umflare sau modificare a culorii la nivelul locului de injectare

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- Reacție alergică

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tegsedi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, pe tavă și pe seringă preumplută după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).

A nu se congela.

Tegsedi poate fi păstrat afară din frigider timp de maximum 6 săptămâni, la temperaturi sub 30 °C.

Dacă este păstrat afară din frigider și nu este utilizat în decurs de 6 săptămâni, medicamentul trebuie să fie eliminat.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că conținutul este tulbure sau conține particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tegsedi

- Substanța activă este inotersen.
- Fiecare ml conține inotersen 189 mg (sub formă de inotersen sodic). Fiecare seringă preumplută conține inotersen 284 mg (sub formă de inotersen sodic) per 1,5 ml de soluție.
- Celelalte componente sunt apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu și acid clorhidric (vezi „Tegsedi conține sodiu” din secțiunea 2).

Cum arată Tegsedi și conținutul ambalajului

Tegsedi este o soluție injectabilă limpede, incoloră până la galben pal într-o seringă preumplută (injecție).

Tegsedi este disponibil în cutii cu 1 seringă preumplută sau 4 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

ABF Pharmaceutical Services GmbH

Brunnerstraße 63/18-19
1230 Wien
Austria

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.