

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tegsedi 284 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje 189 mg inotersenu (ako inotersen sodný).

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 284 mg inotersenu (ako inotersen sodný) v 1,5 ml roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Číry, bezfarebný až bledožltý roztok (pH 7,5 - 8,8)

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tegsedi je indikované na liečbu 1. alebo 2. štádia polyneuropatie u dospelých pacientov s dedičnou transthyretínovou amyloidózou (hereditary transthyretin amyloidosis, hATTR).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať a pokračovať pod dohľadom lekára so skúsenosťami v liečbe pacientov s dedičnou transthyretínovou amyloidózou.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 284 mg inotersenu podaná subkutánnou injekciou. Dávky sa majú podávať raz týždenne. Za účelom konzistencie dávkovania je potrebné poučiť pacientov, aby užívali injekciu zakaždým v rovnaký deň v týždni.

Úprava dávkovania v prípade zníženia počtu krvných doštičiek

Inotersen sa spája so znižovaním počtu krvných doštičiek, čo môže viesť k trombocytopénii.

Dávkovanie sa má upraviť v závislosti od výsledkov laboratórnych vyšetrení nasledovne:

Tabuľka 1. Odporúčania na monitorovanie a dávkovanie inotersenu podľa počtu krvných doštičiek

Počet krvných doštičiek (x10 ⁹ /l)	Frekvencia monitorovania	Dávkovanie
> 100	Každé 2 týždne	Má sa pokračovať s týždenným dávkovaním.
≥ 75 až < 100*	Každý týždeň	Frekvencia dávkovania sa má znížiť na 284 mg každé 2 týždne
< 75*	Dvakrát týždenne až kým sa nedosiahnu 3 po sebe	Dávkovanie má byť pozastavené až kým sa

Počet krvných doštičiek (x10 ⁹ /l)	Frekvencia monitorovania	Dávkovanie
	nasledujúce hodnoty nad 75, potom týždenné monitorovanie.	nedosiahnu 3 po sebe nasledujúce hodnoty > 100. Po znovuzačatí liečby sa frekvencia dávkovania má znížiť na 284 mg každé 2 týždne.
< 50 ^{‡†}	Dvakrát týždenne až kým sa nedosiahnu 3 po sebe nasledujúce hodnoty nad 75, potom týždenné monitorovanie. Malo by sa zvážiť častejšie monitorovanie, ak sú prítomné ďalšie rizikové faktory krvácania.	Dávkovanie má byť pozastavené až kým sa nedosiahnu 3 po sebe nasledujúce hodnoty > 100. Po znovuzačatí liečby sa frekvencia dávkovania má znížiť na 284 mg každé 2 týždne. Malo by sa zvážiť podávanie kortikosteroidov, ak sú prítomné ďalšie rizikové faktory krvácania.
< 25 [†]	Denne až kým sa nedosiahnu 2 po sebe nasledujúce hodnoty nad 25. Potom monitorovanie dvakrát týždenne až kým sa nedosiahnu 3 po sebe nasledujúce hodnoty nad 75. Potom monitorujte týždenne až kým sa pacient nestabilizuje.	Liečba sa má prerušiť. Odporúčajú sa kortikosteroidy.

* Ak následný test potvrdí výsledok prvého testu, frekvencie monitorovania a dávkovania sa majú upraviť podľa odporúčaní v tabuľke.

‡ Ďalšie rizikové faktory krvácania zahŕňajú vek > 60 rokov, užívanie antikoagulačných alebo protidoštičkových liekov a/alebo príhody veľkého krvácania v anamnéze.

† Ak kortikosteroidy nie sú kontraindikované, dôrazne sa odporúča, aby pacient absolvoval liečbu glukokortikoidmi na zvrátenie poklesu počtu krvných doštičiek. U pacientov, u ktorých bola liečba inotersenom prerušená pre pokles počtu krvných doštičiek pod 25 x 10⁹/l, sa liečba nemá znovu začínať.

Vynechané dávky

Ak sa vynechá dávka inotersenu, nasledovná dávka sa má podať čo najskôr, pokiaľ nie je podanie nasledovnej dávky plánované do dvoch dní; v takom prípade sa vynechaná dávka má preskočiť a nasledovná dávka sa má podať podľa rozvrhu.

Osobitné populácie

Staršie osoby

U pacientov vo veku 65 rokov a starších nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Inotersen sa nemá používať u pacientov, ktorí majú pomer bielkovín ku kreatinínu v moči (urine protein to creatinine ratio, UPCR) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) alebo odhadovanú rýchlosť glomerulárnej filtrácie (estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 45 ml/min/1,73 m² (pozri časť 4.3).

Kvôli riziku glomerulonefritídy a možného poklesu funkcie obličiek sa počas liečby inotersenom majú sledovať UPCR a eGFR (pozri časť 4.4). Ak sa potvrdí akútna glomerulonefritída, má sa zvážiť trvalé prerušenie liečby.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa inotersen nesmie používať (pozri časť 4.3).

Pacienti podstupujúci transplantáciu pečene

Inotersen nebol hodnotený u pacientov podstupujúcich transplantáciu pečene. Preto sa odporúča, aby bola liečba inotersenom prerušená u osôb podstupujúcich transplantáciu pečene.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť inotersenu u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Iba na subkutánne použitie. Každá naplnená injekčná striekačka je iba na jedno použitie.

Prvá injekcia, podaná pacientom alebo opatrovateľom, sa má podať za prítomnosti príslušne kvalifikovaného zdravotníckeho pracovníka. Pacienti a/alebo opatrovatelia majú byť zaškolení v subkutánnom podávaní Tegsedi.

Vhodné miesta na injekciu sú brucho, oblasť horného stehna alebo vonkajšia plocha ramena. Je dôležité obmieňať miesta na injekciu. Ak sa injekcia podáva do ramena, má ju podať iná osoba. Je potrebné vyhnúť sa podávaniu injekcie do oblasti pásu a iných miest, kde môže dôjsť k tlaku alebo treniu oblečenia. Tegsedi sa nemá podávať do oblastí postihnutých kožným ochorením alebo do poranených oblastí. Tiež je potrebné vyhnúť sa tetovaniám a jazvám.

Naplnená injekčná striekačka by mala dosiahnuť izbovú teplotu pred podaním injekcie. Je potrebné vybrať ju z chladničky aspoň 30 minút pred použitím. Nemajú sa používať iné metódy zohrievania.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Počet krvných doštičiek pred liečbou $< 100 \times 10^9/l$.

Pomer bielkovín ku kreatinínu v moči (urine protein to creatinine ratio, UPCR) pred liečbou $\geq 113 \text{ mg/mmol}$ (1 g/g).

Odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (estimated glomerular filtration rate, eGFR) $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Závažná porucha funkcie pečene.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Trombocytopénia

Inotersen sa spája so znižovaním počtu krvných doštičiek, čo môže kedykoľvek počas liečby viesť k trombocytopénii (pozri časť 4.8). Počet krvných doštičiek sa má monitorovať každé 2 týždne počas celého obdobia liečby inotersenom a počas 8 týždňov po ukončení liečby. Odporúčania na úpravu frekvencie monitorovania a dávkovania inotersenu sú upresnené v Tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

Pacientov je potrebné poučiť o tom, aby ihneď oznámili svojmu lekárovi, ak sa u nich vyskytnú prejavy neobvyklého alebo predĺženého krvácania (napr. petechie, spontánne modriny, subkonjunktiválne krvácanie, krvácanie z nosa, krvácanie z ďasien, krv v moči alebo stolici, krvácanie

do očných bielok), stuhnutosť krku alebo nezvyčajne silná bolesť hlavy, pretože tieto príznaky môžu byť spôsobené krvácaním do mozgu.

Osobitnú pozornosť treba venovať starším pacientom, pacientom užívajúcim antitrombotické lieky, protidoštičkové lieky alebo lieky, ktoré môžu znížiť počet krvných doštičiek (pozri časť 4.5), a pacientom s príhodami veľkého krvácania v anamnéze.

Glomerulonefritída/pokles funkcie obličiek

U pacientov liečených inotersenom došlo ku glomerulonefritíde (pozri časť 4.8). Pokles funkcie obličiek bol tiež pozorovaný u veľkého počtu pacientov bez prejavov glomerulonefritídy (pozri časť 4.8).

UPCR a eGFR sa majú monitorovať každé 3 mesiace alebo častejšie, ako je klinicky indikované na základe prítomnosti chronického ochorenia obličiek a/alebo obličkovej amyloidózy v anamnéze. UPCR a eGFR sa majú monitorovať 8 týždňov po ukončení liečby. Pacienti s UPCR rovnakým alebo vyšším ako dvojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt, alebo s eGFR < 60 ml/min, ktorá je potvrdená pri opakovanom testovaní, a v neprítomnosti alternatívneho vysvetlenia, sa majú sledovať každé 4 týždne.

V prípade poklesu eGFR > 30 %, v neprítomnosti alternatívneho vysvetlenia, má sa zvážiť pozastavenie liečby inotersenom, kým sa ďalším skúmaním nezistí príčina.

V prípade, že UPCR je ≥ 2 g/g (226 mg/mmol), čo sa potvrdí opakovaným testom, liečba inotersenom sa má pozastaviť, kým prebieha ďalšie skúmanie akútnej glomerulonefritídy. Liečba inotersenom sa má trvalo prerušiť, ak sa potvrdí akútna glomerulonefritída. Ak sa nepotvrdí glomerulonefritída, v liečbe možno pokračovať, ak je to klinicky indikované a po zlepšení funkcie obličiek (pozri časť 4.3).

Ak sa potvrdí diagnóza glomerulonefritídy, má sa zvážiť včasné začatie imunosupresívnej liečby.

Odporúča sa opatrnosť s nefrotoickými liekmi a inými liekmi, ktoré môžu poškodiť funkciu obličiek (pozri časť 4.5).

Nedostatok vitamínu A

Na základe mechanizmu účinku sa očakáva, že inotersen bude znižovať hladinu vitamínu A (retinolu) v plazme pod normálnu hladinu (pozri časť 5.1).

Hladina vitamínu A (retinolu) v plazme nižšia ako dolná hranica normálneho rozsahu sa má upraviť a očné príznaky alebo prejavy nedostatku vitamínu A majú ustúpiť pred začiatkom liečby inotersenom.

Pacienti, ktorí dostávajú inotersen majú perorálne užívať suplementáciu približne 3 000 IU vitamínu A denne, za účelom zníženia potenciálneho rizika očnej toxicity zapríčinennej nedostatkom vitamínu A. Odporúča sa vyslanie pacientov na oftalmologické vyšetrenie, ak sa vyskytnú očné príznaky zodpovedajúce nedostatku vitamínu A vrátane zníženej schopnosti nočného videnia alebo nočnej slepoty, pretrvávajúcej suchosti očí, zápalov očí, zápalov rohovky alebo vredov na rohovke, zhrubnutia rohovky, perforácie rohovky.

Počas prvých 60 dní tehotenstva príliš vysoké aj príliš nízke hladiny vitamínu A môžu byť spojené so zvýšeným rizikom fetálnych malformácií. Preto sa pred začiatkom liečby musí vylúčiť tehotenstvo a ženy v plodnom veku musia užívať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6). Ak má žena v úmysle otehotnieť, liečba inotersenom a suplementácia vitamínom A sa majú prerušiť a majú sa sledovať hladiny vitamínu A v plazme a vrátiť sa na normálne hodnoty pred pokusom o počatie.

V prípade neplánovaného tehotenstva sa má prerušiť podávanie inotersenu. Kvôli dlhému polčasu inotersenu (časť 5.2) môže dôjsť k nedostatku vitamínu A aj po ukončení liečby. Nemožno poskytnúť

žiadne odporúčanie, či pokračovať alebo prerušiť suplementáciu vitamínu A počas prvého trimestra neplánovaného tehotenstva. Ak sa pokračuje so suplementáciou vitamínu A, denná dávka nemá presiahnuť 3 000 IU pre nedostatok údajov podporujúcich vyššie dávky. Potom sa má pokračovať so suplementáciou vitamínu A v dávke 3 000 IU denne v druhom a treťom trimestri, ak sa hladina retinolu v plazme ešte nevrátila na normálnu hodnotu, kvôli zvýšenému riziku nedostatku vitamínu A v treťom trimestri.

Nie je známe, či suplementácia vitamínu A v tehotenstve bude dostatočná na zabránenie nedostatku vitamínu A ak tehotná žena bude pokračovať v užívaní inotersenu. Avšak zvýšenie suplementácie vitamínu A na viac ako 3 000 IU denne počas tehotenstva pravdepodobne neupraví hladinu retinolu v plazme kvôli mechanizmu účinku inotersenu, a môže uškodiť matke a plodu.

Monitorovanie pečene a poškodenie pečene vyvolané liekmi

U pacientov liečených inotersenom sa bežne vyskytujú zvýšené hladiny transamináz. Boli hlásené aj závažné prípady liekom indukovaného poškodenia pečene (drug induced liver injury, DILI) vrátane prípadov s dlhým časom nástupu (až 1 rok). Pred začatím liečby inotersenom sa má vyšetriť funkcia pečene. Pečeňové enzýmy sa majú vyšetriť 4 mesiace po začatí liečby inotersenom a potom každoročne alebo častejšie, ak je to klinicky indikované. Pacienti, ktorí hlásia príznaky, ktoré môžu poukazovať na poškodenie pečene, vrátane únavy, anorexie, nepríjemných pocitov v pravej hornej časti brucha, tmavého moču alebo žltacky, majú byť okamžite, pokiaľ možno do 72 hodín, klinicky vyšetrení a majú sa u nich urobiť testy funkcie pečene. Je potrebné zvážiť prerušenie podávania, kým sa nevykoná klinické vyšetrenie a vyhodnotenie funkcie pečene. Ak je u pacienta podozrenie na poškodenie pečene vyvolané inotersenom, podávanie inotersenu sa má natrvalo ukončiť.

Inotersen sa nesmie podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.3).

Odmietnutie transplantovanej pečene

Inotersen nebol hodnotený v klinických skúšaniach u pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu pečene (časť 4.2). Boli hlásené prípady odmietnutia transplantovanej pečene u pacientov liečených inotersenom. Počas liečby inotersenom treba u pacientov s transplantovanou pečeňou monitorovať prejavy a príznaky odmietnutia transplantovaného orgánu. U týchto pacientov je potrebné vykonávať každý mesiac testy funkcie pečene. U pacientov, u ktorých počas liečby dôjde k odmietnutiu transplantovanej pečene, treba zvážiť prerušenie liečby inotersenom.

Opatrenia pred začatím liečby inotersenom

Pred začatím liečby s Tegsedi je potrebné zistiť počet krvných doštičiek, hodnoty odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (eGFR), pomeru bielkovín ku kreatinínu v moči (UPCR), pečeňových enzýmov, tehotenstvo a hodnoty hladín vitamínu A.

Po začatí liečby s inotersenom môže u niektorých pacientov dôjsť k prechodným zvýšeniam hladín C-reaktívneho proteínu (CRP) a krvných doštičiek. Táto reakcia obyčajne spontánne ustúpi po niekoľkých dňoch liečby.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 1,5 ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Odporúča sa opatrnosť pri používaní antitrombotických liekov, protidoštičkových liekov a liekov, ktoré môžu znižovať počet krvných doštičiek, napríklad kyselina acetylsalicylová, klopidoogrel, warfarín, heparín, nízkomolekulové heparíny, inhibítory faktoru Xa ako sú rivaroxabán a apixabán, a trombínové inhibítory ako dabigatran (pozri časti 4.2 a 4.4).

Odporúča sa opatrnosť pri súbežnom používaní nefrotoxických liekov a iných liekov, ktoré môžu poškodiť funkciu pečene, ako sú sulfónamidy, antagonisty aldosterónu, anilidy, prirodzené ópiové alkaloidy a iné ópoidy (pozri časť 4.4). Nebolo vykonané systematické hodnotenie súbežného podávania inotersenu a potenciálne nefrotoxických liekov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v plodnom veku

Inotersen zníži plazmatickú hladinu vitamínu A, ktorý je zásadný pre normálny vývoj plodu. Nie je známe, či suplementácia vitamínu A bude dostatočná na zníženie rizika pre plod (pozri časť 4.4). Z tohto dôvodu je potrebné vylúčiť tehotenstvo pred začiatkom liečby inotersenom a ženy v plodnom veku by mali užívať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití inotersenu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Z dôvodu potenciálneho teratogénneho rizika vyplývajúceho z nevyvážených hladín vitamínu A, inotersen sa nemá používať počas tehotenstva pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu inotersenom. Ženy v plodnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby inotersenom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa inotersen/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie metabolitov inotersenu do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko u dojčených novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu liekom Tegsedí sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinkoch inotersenu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny účinok inotersenu na fertilitu samcov alebo samíc.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tegsedí nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami počas liečby inotersenom boli príhody spojené s reakciami v mieste vpichu* (50,9 %). Iné najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v súvislosti s inotersenom boli nauzea (31,3 %), bolesť hlavy (23,2 %), pyrexia (19,6 %), periférny opuch (18,8 %), triaška (17,9 %), vracanie (15,2 %), anémia (13,4 %), trombocytopénia (13,4 %) a zníženie počtu krvných doštičiek (10,7 %).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Tabuľka 2 obsahuje zoznam nežiaducich liekových reakcií (NR) podľa triedy orgánových systémov databázy MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú NR zoradené podľa frekvencie, s najčastejšie vyskytujúcimi sa reakciami uvedenými ako prvými. V rámci každej kategórie frekvencie sú nežiaduce reakcie na liečivo uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Okrem toho, kategória

frekvencie pre každú NR vychádza z nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2. Zoznam nežiaducich reakcií v klinických štúdiách a zo zdrojov po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopénia Anémia Znížený počet krvných doštičiek	Eozinofília		
Poruchy imunitného systému			Hypersenzitivita	
Poruchy metabolizmu a výživy		Znížená chuť do jedla		
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy			
Poruchy ciev		Ortostatická hypotenzia Hypotenzia Hematóm		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Vracanie Nevolnosť			
Poruchy pečene a žlčových ciest		Zvýšená hladina transamináz		Liekom indukované poškodenie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Svrbenie Vyrážky		
Poruchy obličiek a močových ciest		Glomerulonefritída Proteinúria Zlyhanie obličiek Akútne poškodenie obličiek Porucha funkcie obličiek		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Horúčka Triaška Reakcie v mieste vpichu Periférny edém	Ochorenie podobné chrípke Periférne opuchy Zmena farby v mieste vpichu		
Úrazy, otravy a komplikácie		Pomliaždenina		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
liečebného postupu				

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie v mieste vpichu

Najčastejšie pozorované príhody zahŕňali tie, ktoré boli spojené s reakciami v mieste vpichu (bolesť v mieste vpichu, sčervenanie, svrbenie, opuch, vyrážka, tvrdnutie, modrina alebo krvácanie). Tieto príhody boli zvyčajne buď obmedzené alebo ich bolo možné liečiť symptomatickou liečbou.

Trombocytopenia

Inotersen sa spája so znižovaním počtu krvných doštičiek, čo môže viesť k trombocytopénii. V štúdií 3. fázy NEURO-TTR boli pozorované zníženia počtu krvných doštičiek pod normálne hodnoty ($140 \times 10^9/l$) u 54 % pacientov liečených inotersenom a u 13 % pacientov, ktorí dostali placebo; zníženia pod $100 \times 10^9/l$ boli pozorované u 23 % pacientov liečených inotersenom a u 2 % pacientov, ktorí dostali placebo; potvrdené počty krvných doštičiek $< 75 \times 10^9/l$ boli pozorované u 10,7 % pacientov liečených inotersenom. Traja pacienti (3 %) mali počet krvných doštičiek $< 25 \times 10^9/l$; u jedného z týchto pacientov došlo k smrteľnému intrakraniálnemu krvácaniu. Počas liečby inotersenom je potrebné monitorovať pacientov, či u nich nedošlo k trombocytopénii (pozri časť 4.4).

Imunogenicita

V hlavnej štúdií 2./3. fázy bolo po 15 mesiacoch liečby 30,4 % pacientov liečených inotersenom pozitívnych na protilátky proti liečivu. Tvorba protilátok proti inotersenu bola charakterizovaná oneskoreným nástupom (medián nástupu bol > 200 dní) a nízkym titrom (medián maximálneho titru bol 284 v hlavnej štúdií). Prítomnosť protilátok proti liečivu nemala žiadny vplyv na farmakokinetické parametre (maximálna koncentrácia v plazme (C_{max}), plocha pod krivkou (AUC) alebo polčas) a účinnosť inotersenu, ale pacienti s protilátkami proti liečivu mali viac reakcií v mieste vpichu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa má poskytnúť podporná lekárska starostlivosť vrátane konzultácie so zdravotníckym pracovníkom a pozorného sledovania klinického stavu pacienta.

Potrebné je pravidelne sledovať vyšetrenia krvných doštičiek a funkcie obličiek.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Ostatné lieky na nervový systém, ATC kód: N07XX15

Mechanizmus účinku

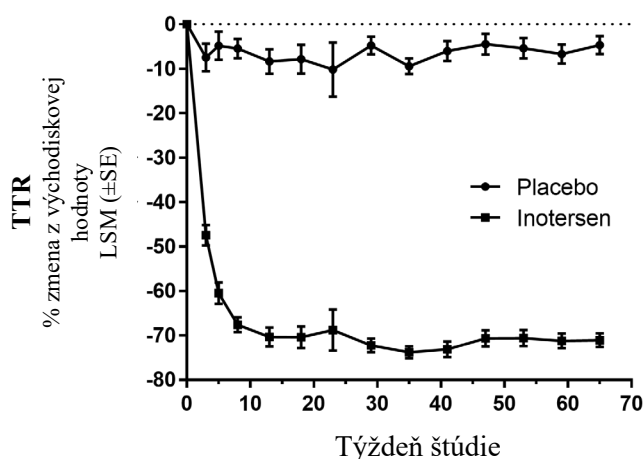
Inotersen je 2'-O-2-metoxetyl (2'-MOE) fosforotioát antisense oligonukleotid (ASO), ktorý účinkuje ako inhibítor produkcie transtretínu (TTR) u ľudí. Selektívna väzba inotersenu na mediátorovú RNA (mRNA) pre TTR spôsobuje degradáciu mutantného a divokého (normálneho) typu mRNA pre TTR. Toto bráni syntéze bielkoviny TTR v pečeni, čo vedie k významnému zníženiu hladín mutovanej a normálnej bielkoviny TTR vylučovanej pečeňou do krvného obehu.

TTR je nosnou bielkovinou pre retinol-viažuci proteín 4 (retinol binding protein 4, RBP4), ktorý je hlavným nosičom vitamínu A (retinol). Preto sa očakáva, že zníženie hladiny TTR v plazme bude viesť k zníženiu hladiny retinolu v plazme na hladinu nižšiu ako je dolná hranica normálneho rozsahu.

Farmakodynamické účinky

V hlavnej štúdii, randomizovanej dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii fázy 2/3 na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti ISIS 420915 u pacientov s familiárnou amyloidnou polyneuropatiou (štúdia NEURO-TTR), v skupine liečenej inotersenom bolo pozorované výrazné zníženie hladiny cirkulujúceho TTR počas liečby trvajúcej 15 mesiacov, pričom priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote TTR v sére boli v rozsahu 68,41 % až 74,03 % (medián rozsahu: 74,64 % až 78,98 %) od 13. do 65. týždňa (Obrázok 1). V skupine s placebom skupine klesla priemerná koncentrácia TTR v sére o 8,50 % v 3. týždni a potom zostala pomerne konštantná počas zostatku liečebného obdobia.

Obrázok 1 Percentuálna zmena hladiny TTR v sére v čase oproti východiskovej hodnote



Transtyretín (TTR)

Priemerná hodnota najmenších štvorcov (LSM)

Štandardná chyba (SE)

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Multicentrická, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia NEURO-TTR obsahovala 172 liečených pacientov s dedičnou transtyretínovou amyloidózou s polyneuropatiou (hATTR-PN). Choroba hATTR-PN je rozdelená do 3 štádií, kde i) pacienti v 1. štádiu nepotrebujú pomoc s chôdzou, ii) pacienti v 2. štádiu potrebujú pomoc s chôdzou, a iii) pacienti v 3. štádiu sú odkázaní na invalidný vozík. Osoby s hATTR-PN v 1. a 2. štádiu a skóre neuropatického poškodenia (NIS) ≥ 10 a ≤ 130 boli zaradené do hlavnej štúdie NEURO-TTR. Štúdia hodnotila 284 mg inotersenu, podaného ako jedna subkutánna injekcia raz týždenne, počas 65 týždňov liečby. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 na liečbu buď inotersenom alebo placebom. Primárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti boli zmena z východiskovej hodnoty po 66. týždeň v kompozitnom skóre Modifikovaného skóre neuropatického poškodenia + 7 testov (modified Neuropathy Impairment Score + 7 tests, mNIS+7) a v celkovom skóre dotazníka Kvalita života Norfolk - diabetická neuropatia (Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy, QoL-DN). Pacienti boli stratifikovaní podľa štádia choroby (1. štádium oproti 2. štádiu), mutácie TTR (V30M oproti non-V30M) a predošlej liečby s buď tafamidisom alebo diflunisalom (áno - nie). Východiskové demografické údaje a charakteristiky choroby sú prezentované v Tabuľke 3.

Tabuľka 3. Východiskové demografické údaje

	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)
Vek (roky), priemer (SD – smerodajná odchýlka)	59,5 (14,05)	59,0 (12,53)
Vek 65 rokov a starší, n (%)	26 (43,3)	48 (42,9)
Muži, n (%)	41 (68,3)	77 (68,8)
mNIS+7, priemer (SD)	74,75 (39,003)	79,16 (36,958)
Norfolk QoL-DN, priemer (SD)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Štádium choroby, n (%)		
1. štádium	42 (70,0)	74 (66,1)
2. štádium	18 (30,0)	38 (33,9)
TTR, mutácia V30M ¹ , n (%)		
Áno	33 (55,0)	56 (50,0)
Nie	27 (45,0)	56 (50,0)
Predchádzajúca liečba tafamidisom alebo diflusinalom ¹ , n (%)		
Áno	36 (60,0)	63 (56,3)
Nie	24 (40,0)	49 (43,8)
hATTR-CM ² , n (%)	33 (55,0)	75 (66,4)
hATTR-PN, trvanie choroby ³ (mesiace) priemer (SD)	64,0 (52,34)	63,9 (53,16)
hATTR-CM, trvanie choroby ³ (mesiace) priemer (SD)	34,1 (29,33)	44,7 (58,00)

¹ Na základe klinickej databázy

² Definované ako všetci pacienti s diagnózou dedičnej transtyreťínovej amyloidózy s kardiomyopatiou (hereditary transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy, hATTR-CM) na začiatku štúdie, alebo s hrúbkou steny ľavej komory > 1,3 cm na echokardiograme, bez prítomnosti pretrvávajúcej hypertenzie v anamnéze.

³ Trvanie od nástupu príznakov po dátum informovaného súhlasu
modifikované skóre neuropatického poškodenia (mNIS)
kvalita života - diabetická neuropatia (QoL-DN)
dedičná transtyreťínová amyloidóza-polyneuropatia (hATTR-PN)
štandardná odchýlka (SD)

Zmeny z východiskovej hodnoty pre obidva primárne koncové ukazovatele (mNIS+7 a Norfolk QoL-DN) preukázali štatisticky významný prínos v prospech liečby inotersenom v 66. týždni (Tabuľka 4). Výsledky pre viaceré charakteristiky choroby [mutácia TTR (V30M, non-V30M)], štádium choroby (1. štádium, 2. štádium), predchádzajúca liečba tafamidisom alebo diflunisalom (áno, nie), prítomnosť hATTR-CM (áno, nie) v 66. týždni preukázali štatisticky významný prínos vo všetkých podskupinách na základe kompozitného skóre mNIS+7 a tiež vo všetkých podskupinách okrem jednej (súbor CM-Echo; p=0,067) na základe celkového skóre Norfolk QoL-DN (Tabuľka 5). Okrem toho, výsledky u zložiek mNIS+7 a domén kompozitných skóre Norfolk QoL-DN boli v zhode s analýzou primárnych koncových ukazovateľov, preukazujúc prínos u motorických, senzorických a autonómnych neuropatií (Obrázok 2).

Tabuľka 4. Analýza primárneho koncového ukazovateľa mNIS+7 a Norfolk QoL-DN

	mNIS+7		Norfolk-QoL-DN	
	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)
Východisková hodnota n Priemer (SD)	60 74,75 (39,003)	112 79,165 (36,958)	59 48,68 (26,746)	111 48,22 (27,503)

Zmena v 66. týždni				
n	60	112	59	111
LSM (SE)	25,43 (3,225)	10,54 (2,397)	12,94 (2,840)	4,38 (2,175)
95 % IS	19,11, 31,75	15,85, 15,24	7,38, 18,51	0,11, 8,64
Rozdiel v hodnote LSM (Tegsedi – Placebo)		-14,89		-8,56
95 % IS		-22,55, -7,22		-15,42, -1,71
Hodnota p		< 0,001		0,015

Kvalita života-diabetická neuropatia (QoL-DN)

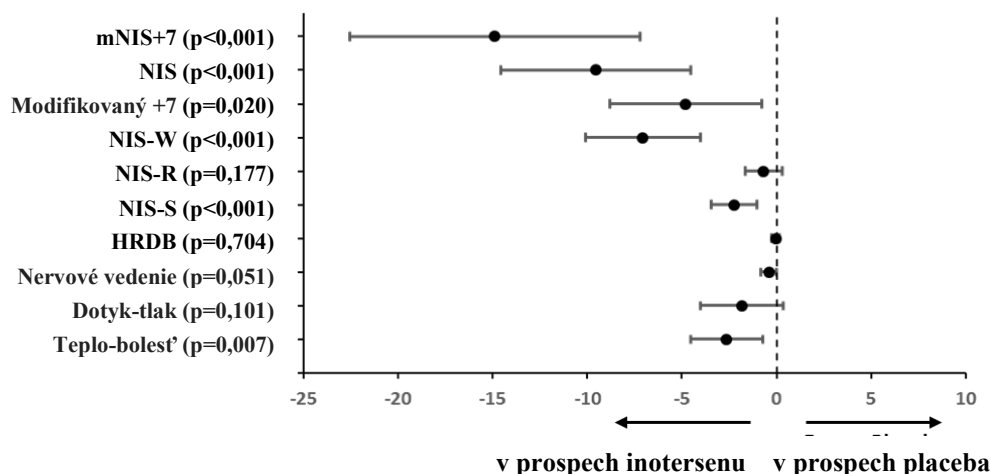
Štandardná odchýlka (SD)

Priemerná hodnota najmenších štvorcov (LSM)

Tabuľka 5. Podskupinová analýza mNIS+7 a Norfolk QoL-DN

	mNIS+7			Norfolk QoL-DN		
		Zmena oproti východiskovej hodnote (inotersen – placebo)			Zmena oproti východiskovej hodnote (inotersen – placebo)	
Podskupina	n (placebo, inotersen)	Rozdiel v LSM (SE)	Hodnota p	n (placebo, inotersen)	Rozdiel v LSM (SE)	Hodnota P
66. týždeň						
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
I. štádium choroby	39, 74	-12,13 (3,838)	p=0,002	38, 73	-8,44 (3,706)	p=0,023
II. štádium choroby	21, 38	-24,79 (5,601)	P < 0,001	21, 38	-11,23 (5,271)	p=0,033
Predchádzajúce použitie stabilizátorov	33, 61	-18,04 (4,591)	P < 0,001	32, 60	-9,26 (4,060)	p=0,022
Predtým neliečení	27, 51	-14,87 (4,377)	P < 0,001	27, 51	-10,21 (4,659)	p=0,028
Súbor CM-Echo	33, 75	-14,94 (4,083)	P < 0,001	33, 75	-7,47 (4,075)	p=0,067
Súbor Non-CM-Echo	27, 37	-18,79 (5,197)	P < 0,001	26, 36	-11,67 (4,213)	p=0,006

Obrázok 2 Rozdiel v zmene priemernej hodnoty najmenších štvorcov (least squares mean, LSM) oproti východiskovej hodnote medzi liečebnými skupinami v mNIS+7 a zložkami



LSM rozdiel v zmene oproti východiskovej hodnote v 66. týždni
(inotersen – placebo veľkosť účinku, 95 % IS)

priemerná hodnota najmenších štvorcov (LSM)
kvalita života-diabetická neuropatia (QoL-DN)
modifikované skóre neuropatického poškodenia (mNIS)
NIS-W – čiastkové skóre pre slabosť
NIS-R – čiastkové skóre pre reflexy vyvolané natiahnutím svalu
NIS-S – čiastkové skóre pre klinické pocity
srdcová frekvencia počas hlbokého dýchania (HRDB)

Analýza mNIS+7 z hľadiska pacientov reagujúcich na liečbu, s použitím prahov v rozsahu od 0-bodové po 30-bodové zvýšenie oproti východiskovej hodnote (s použitím bezpečnostného súboru), ukázala, že skupina s inotersenom mala približne 2-krát vyššiu mieru odpovede ako skupina s placebom pri každom testovanom prahu, dokazujúc tak konzistentnosť odpovede. Pacient reagujúci na liečbu bol definovaný ako osoba, u ktorej zmena oproti východiskovej hodnote bola menšia ako alebo rovnaká ako prahová hodnota. Osoby, ktoré predčasne ukončia liečbu bez ohľadu na dôvod alebo chýbajú údaje pre 66. týždeň sú považované za nereagujúce na liečbu. Štatistický význam v prospech inotersenu bol preukázaný pre všetky prahové hodnoty vyššie ako 0-bodová zmena.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Tegsedi vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre transtyreťínovú amyloidózu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po subkutánnom podaní sa inotersen rýchlo absorbuje do systémového obehu závisle od dávky, s mediánom času dosiahnutia maximálnej koncentrácie v plazme (C_{max}) inotersenu typicky v rozsahu 2 až 4 hodiny.

Distribúcia

Inotersen sa vo veľkej miere viaže na bielkoviny ľudskej plazmy (> 94 %) a viazaný podiel je nezávislý od koncentrácie. U pacientov s hATTR je zdanlivý distribučný objem inotersenu

v rovnovážnom stave 293 l. Vysoká hodnota distribučného objemu nasvedčuje, že inotersen sa po subkutánnom podaní v značnej miere distribuuje do tkanív.

Biotransformácia

Inotersen nie je substrátom pre metabolizmus CYP450 a v tkanivách je metabolizovaný endonukleázami na kratšie inaktívne oligonukleotidy, ktoré sú substrátmi pre ďalšiu metabolizáciu exonukleázami. Prevládajúcou zložkou v obehu je nezmenený inotersen.

Eliminácia

Eliminácia inotersenu zahŕňa metabolizmus v tkanivách aj vylučovanie močom. Inotersen aj jeho kratšie oligonukleotidové metabolity sa vylučujú ľudským močom. Prítomnosť pôvodného liečiva v moči je obmedzená na menej ako 1 % do 24 hodín po podaní dávky. Po subkutánnom podaní je počas eliminácie inotersenu približne 1 mesiac.

Osobitné populácie

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy vyplýva, že vek, telesná hmotnosť, pohlavie alebo rasa nemajú klinicky významný vplyv na expozíciu inotersenu. Definitívne vyhodnotenia boli v určitých prípadoch obmedzené, lebo boli obmedzené i premenné celkovo nízkym počtom pozorovaní.

Staršie osoby

Neboli pozorované celkové rozdiely vo farmakokinetike medzi inými dospelými pacientmi a staršími pacientmi.

Porucha funkcie obličiek

Populačná farmakokinetická analýza naznačuje, že mierna a stredne závažná porucha funkcie obličiek nemá klinicky významný vplyv na systémovú expozíciu inotersenu. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek nie sú dostupné žiadne údaje.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika inotersenu u pacientov s poruchou funkcie pečene nebola skúmaná. Primárna metabolizácia inotersenu neprebíha v pečeni, inotersen nie je substrátom pre oxidáciu pomocou CYP450 a je extenzívne metabolizovaný nukleázami vo všetkých tkanivách, do ktorých sa distribuuje. Preto by nemalo dôjsť k zmene farmakokinetiky pri miernej alebo stredne závažnej poruche funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikológia

Znížený počet krvných doštičiek bol pozorovaný v štúdiách chronickej toxicity u myší, potkanov a opíc s 1,4 až 2-násobkom ľudskej AUC pri odporúčanej terapeutickej dávke inotersenu. U jednotlivých opíc boli pozorované výrazné poklesy v počte krvných doštičiek spojené so zvýšeným krvácaním alebo modrinami. Počty krvných doštičiek sa vrátili na normálne hodnoty po zastavení liečby, ale klesli na ešte nižšie hladiny po obnovení podávania inotersenu. Toto nasvedčuje, že ide o imunologicky spätý mechanizmus.

Bolo pozorované extenzívne a pretrvávajúce vychytávanie inotersenu viacerými druhmi buniek vo viacerých orgánoch u všetkých skúmaných zvieracích druhov, vrátane monocytov/makrofágov, epitelu proximálnych tubulov obličiek, Kupfferových buniek pečene a infiltrátov histiocytických buniek v lymfatických uzlinách a miestach vpichu. Akumulácia inotersenu v obličkách bola spojená s proteinúriou u potkanov pri 13,4-násobku ľudskej AUC pri odporúčanej terapeutickej dávke inotersenu. Okrem toho bola u myší a potkanov pozorovaná znížená hmotnosť týmusu spôsobená depléciou lymfocytov. U opíc bola vo viacerých orgánoch zistená infiltrácia lymfohistocytických

buniek medzi perivaskulárne bunky. Tieto prozápalové zmeny orgánov boli pozorované pri 1,4 až 6,6-násobku ľudskej AUC pri odporúčanej terapeutickej dávke u všetkých skúmaných druhov zvierat a boli sprevádzané zvýšením hladín rôznych plazmatických cytokínov/chemokínov.

Genotoxicita/karcinogenita

Inotersen nepreukázal genotoxický potenciál v podmienkach *in vitro* a *in vivo* a nebol karcinogénny u kmeňa rasH2 transgénnych myši.

Subkutánne podávanie inotersenu potkanom kmeňa Sprague-Dawley počas až 94 týždňov v dávkach 0,5, 2 a 6 mg/kg/týždeň viedlo v mieste vpichu alebo v oblastiach miesta vpichu k výskytu dávkovo závislej incidencii subkutánneho pleomorfného fibrosarkómu a subkutánneho fibrosarkómu (monomorfný typ) v dávke 2 a 6 mg/kg/týždeň. Význam týchto zistení pre ľudí sa považuje za malý.

Reprodukčná toxikológia

Inotersen nemal žiadne účinky na plodnosť, embryofetálny alebo postnatálny vývin u myši a králikov v dávke ekvivalentnej približne 3-násobku maximálnej odporúčanej dávky u ľudí. Prestup inotersenu do mlieka bol u myši nízky. Inotersen je však farmakologicky neúčinný u myši a králikov. Z toho dôvodu bolo v týchto pokusoch možné zachytiť iba účinky spojené s chemickými vlastnosťami inotersenu. Aj napriek tomu nebol zistený žiadny účinok na embryofetálny vývoj u myši po podaní analógu inotersenu špecifického pre myši, čo bolo spojené s ~60 % inhibíciou (individuálny rozsah až po 90 % zníženie) expresie mRNA pre TTR.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Voda na injekcie

Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

Hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

Tegsedí možno uchovávať nechladené do 6 týždňov pri teplotách do 30 °C. Ak sa nepoužije do 6 týždňov, je potrebné ho zlikvidovať.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1,5 ml roztoku v naplnenej injekčnej striekačke z číreho skla typu 1.

Zásobník s odtrhávacím viečkom.

Veľkosti balenia: 1 naplnená injekčná striekačka alebo 4 naplnené injekčné striekačky. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tegsedi sa má pred podaním vizuálne skontrolovať. Roztok má byť číry a bezfarebný až bledožltý. Ak je roztok zakalený alebo obsahuje viditeľné častice, nesmie sa podať.

Každá naplnená injekčná striekačka sa má použiť iba raz a potom sa má vyhodiť do nádoby na ostré predmety na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvého schválenia: 6. júla 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. marca 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
 - vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Tegsedi na trh v každom členskom štáte (Member State, MS), sa držiteľ rozhodnutia o registrácii (Marketing Authorisation Holder, MAH) musí dohodnúť s príslušným orgánom členského štátu (National Competent Authority, NCA) o obsahu a forme vzdelávacích materiálov, vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek iných aspektov programu.

MAH zabezpečí, aby v každom MS, v ktorom je Tegsedi uvedené na trh, bude všetkým pacientom, u ktorých sa predpokladá, že im budú podané lieky, poskytnutá pohotovostná karta pacienta (ktorá sa zmestí do peňaženky) za účelom prevencie a/alebo minimalizácie významných identifikovaných rizík trombocytopenie, glomerulonefritídy, hepatotoxicity, významného potenciálneho rizika očnej toxicity v dôsledku nedostatku vitamínu A, rejekcie transplantátu pečene a pripomínajúca pacientom:

- aby kartu počas liečby a do 8 týždňov po ukončení liečby nosili vždy so sebou;
- zoznam prejavov a príznakov trombocytopenie, glomerulonefritídy, hepatotoxicity, očnej toxicity v dôsledku nedostatku vitamínu A a rejekcie transplantátu pečene, zdôrazňujúc, že tieto účinky môžu byť závažné alebo život ohrozujúce, a radiac pacientom ihneď zavolať svojho lekára alebo ísť na pohotovosť, ak u nich dôjde k takým prejavom a príznakom;
- aby podstúpili všetky vyšetrenia krvi alebo moču, ktoré pre nich vybaví ich lekár;
- aby pri akejkoľvek návšteve zdravotníckeho pracovníka (Health Care Professional, HCP) priniesli so sebou zoznam všetkých ďalších liekov, ktoré používajú.

Okrem upozornenia, že je potrebné zaznamenať kontaktné údaje pacientovho lekára a výzvy na hlásenie reakcií, karta pacienta má tiež:

- upozorniť HCP, že pacient užíva Tegsedi, uviesť indikáciu a kľúčové obavy týkajúce sa bezpečnosti;
- informovať HCP, že kvôli rizikám trombocytopenie a glomerulonefritídy sa pacientom má vyšetrovať počet krvných doštičiek aspoň každé 2 týždne počas celého obdobia liečby inotersenom, a pomer bielkovín v moči ku kreatinínu a odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie aspoň každé 3 mesiace alebo častejšie podľa klinickej indikácie, na základe chronického ochorenia obličiek a/alebo obličkovej amyloidózy v anamnéze;
- informovať HCP, že ak počet krvných doštičiek klesne pod $25 \times 10^9/l$, liečba s Tegsedi sa má natrvalo ukončiť a odporúča sa liečba kortikosteroidmi;
- informovať HCP, že počet krvných doštičiek, UPCR a eGFR treba monitorovať po dobu 8 týždňov po prerušení liečby;
- informovať HCP, že ak sa potvrdí diagnóza glomerulonefritídy, liečba s Tegsedi sa má natrvalo ukončiť a má sa zvážiť včasné začatie imunosupresívnej liečby;
- informovať HCP, že Tegsedi je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Pred začatím liečby s Tegsedi sa má posúdiť funkcia pečene. Pacienti, ktorí hlásia príznaky, ktoré môžu poukazovať na poškodenie pečene, majú byť okamžite, pokiaľ možno do 72 hodín, klinicky vyšetrení a majú sa u nich urobiť testy funkcie pečene. Je potrebné zvážiť prerušenie podávania, kým sa nevykoná klinické vyšetrenie a vyhodnotenie funkcie pečene;
- informovať HCP, že v prípade podozrenia na poškodenie pečene vyvolané liekom sa má podávanie Tegsedi natrvalo ukončiť;
- informovať HCP, že pečeňové enzýmy sa majú skontrolovať 4 mesiace po začatí liečby s Tegsedi a potom každoročne alebo častejšie podľa klinickej indikácie, s cieľom zachytiť prípady poruchy funkcie pečene. Pacientov s predchádzajúcim transplantátom pečene treba počas liečby s Tegsedi monitorovať, či sa u nich nevyskytnú prejavy a symptómy rejekcie transplantátu. U týchto pacientov treba vykonávať testy funkcie pečene každý mesiac;
- informovať HCP, že ak sa u pacientov objavia očné symptómy, ktoré zodpovedajú nedostatku vitamínu A, odporúča sa odoslanie na oftalmologické vyšetrenie;
- informovať HCP, že ukončenie liečby s Tegsedi treba zvážiť u pacientov, u ktorých počas liečby dôjde k rejekcii transplantátu pečene.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Tegsedi 284 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
inotersen

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml obsahuje 189 mg inotersenu (ako inotersen sodný).
Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 284 mg inotersenu (ako inotersen sodný) v 1,5 ml roztoku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTK

Tiež obsahuje kyselinu chlorovodíkovú, hydroxid sodný, vodu na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
1 naplnená injekčná striekačka
4 naplnené injekčné striekačky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie
Na otvorenie tu zdvihnite a potiahnite

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

Po distribúcii pacientovi liek možno uchovávať nechladený 6 týždňov pri teplotách do 30 °C. Ak sa nepoužije, je potrebné ho zlikvidovať.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Tegsedi

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

ODTRHÁVACIE VIEČKO ZÁSOBNÍKA

1. NÁZOV LIEKU

Tegsedi 284 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
inotersen

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Akcea Therapeutics

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

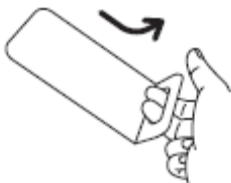
EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

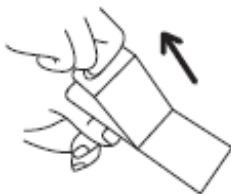
Lot

5. INÉ

Subkutánne použitie



1. Ohnúť a zalomiť



2. Na otvorenie potiahnuť

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Tegsedi 284 mg injekcia
inotersen
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1,5 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Tegsedi 284 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke inotersen

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tegsedi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tegsedi
3. Ako používať Tegsedi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tegsedi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tegsedi a na čo sa používa

Tegsedi obsahuje liečivo inotersen. Inotersen sa používa na liečbu dospelých s dedičnou transtyreťínovou amyloidózou. Dedičná transtyreťínová amyloidóza je genetické ochorenie, ktoré spôsobuje hromadenie malých vlákien bielkoviny nazývanej transtyreťín v orgánoch tela, čím narušuje ich normálnu činnosť. Tegsedi sa používa vtedy, keď choroba spôsobuje príznaky polyneuropatie (poškodenia nervov).

Inotersen, je druhom liečiva nazývaným antisense oligonukleotidový inhibítor. Účinkuje tak, že znižuje produkciu transtyreťínu v pečeni a tým znižuje riziko ukladania transtyreťínových vlákien v orgánoch tela a spôsobovania príznakov choroby.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tegsedi

Nepoužívajte Tegsedi ak:

- ak ste alergický na inotersen alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- vyšetrenia preukázali, že máte príliš nízky počet krvných doštičiek, buniek v krvi, ktoré sa zhlukujú a tak napomáhajú jej zrážaniu,
- vyšetrenia funkcie obličiek alebo bielkovín v moči preukázali prejavy závažných problémov s obličkami,
- máte značne zníženú funkciu pečene (porucha funkcie pečene).

Upozornenia a opatrenia

Pred začatím liečby s Tegsedi vám váš lekár zistí počet krviniek a zmerá funkciu pečene, funkciu obličiek a hladinu vitamínu A a bielkovín v moči. Tiež môžete podstúpiť tehotenský test, aby sa uistil, že jeho výsledok je negatívny. Pokiaľ vám váš lekár výslovne neoznámil inak, liečbu s Tegsedi podstúpíte len ak sú všetky tieto výsledky na prijateľnej úrovni a výsledok vášho tehotenského testu je

negatívny. Váš lekár bude počas liečby tieto vyšetrenia pravidelne opakovať. Je dôležité, aby ste absolvovali tieto pravidelné vyšetrenia krvi a moču počas celého obdobia užívania Tegsedi.

Trombocytopénia

Tegsedi môže znížiť počet buniek v krvi, ktoré sú zodpovedné za zrážanie krvi (krvné doštičky), čo môže kedykoľvek počas liečby s Tegsedi viesť k stavu nazývanému trombocytopénia (pozri časť 4). Ak nemáte dostatočný počet krvných doštičiek, ako u trombocytopénie, je možné, že vaša krv sa nebude zrážať dostatočne rýchlo na to, aby zastavila krvácanie. Toto môže viesť k modrinám ako aj k iným závažnejším problémom, akými sú nadmerné krvácanie a vnútorné krvácanie. Váš lekár vám skontroluje počet krvných doštičiek v krvi pred liečbou a bude ho pravidelne kontrolovať počas celého obdobia liečby s Tegsedi. Je dôležité, aby ste tieto pravidelné krvné testy absolvovali tak dlho, ako budete užívať Tegsedi, a to z dôvodu rizika vážneho krvácania spôsobeného nízkym počtom krvných doštičiek. Ak prestanete užívať Tegsedi, hladiny v krvi sa majú skontrolovať 8 týždňov po ukončení liečby.

Okamžite vyhľadajte lekára, ak máte nevysvetliteľné modriny alebo výsyp malých červených škvŕn na koži (nazývaných petechie), krvácanie z poranení na koži, ktoré neprestáva alebo presakuje, krvácanie z ďasien alebo nosa, krv v moči alebo stolici, krvácanie v očných bielkoch. Ak pociťujete stuhnutosť krku alebo nezvyčajnú a silnú bolesť hlavy, okamžite privolajte pomoc, pretože tieto príznaky môžu byť spôsobené krvácaním do mozgu.

Glomerulonefritída/problémy s obličkami

Glomerulonefritída je stav obličiek, pri ktorom nefungujú tak, ako by mali, zapríčinený zápalom a poškodením obličiek. U niektorých pacientov liečených inotersenom došlo k vývoju tohto stavu. Príznakmi glomerulonefritídy sú spenený moč, do ružova alebo hneda sfarbený moč, krv v moči a vylučovanie menšieho množstva moču ako obvyčajne.

U niektorých pacientov liečených inotersenom došlo tiež k zníženiu funkcie obličiek bez glomerulonefritídy.

Váš lekár vám skontroluje funkciu obličiek pred liečbou a bude ju pravidelne kontrolovať počas liečby s Tegsedi. Je dôležité, aby ste tieto pravidelné krvné testy absolvovali tak dlho, ako budete užívať Tegsedi, a to z dôvodu rizika problémov s obličkami. Ak prestanete užívať Tegsedi, funkcia vašich obličiek sa má skontrolovať 8 týždňov po ukončení liečby. Ak dostanete glomerulonefritídu, váš lekár vás bude liečiť proti tejto chorobe.

Nedostatok vitamínu A

Tegsedi môže znížiť hladinu vitamínu A (tiež nazývaný retinol) vo vašom tele. Váš lekár ju zmeria a ak je už na začiatku nízka, bude upravená a prípadné príznaky budú vyriešené pred začiatkom liečby s Tegsedi. Príznaky nízkej hladiny vitamínu A zahŕňajú:

- suché oči, zhoršený zrak, zníženie schopnosti nočného videnia, zahmlený alebo zakalený zrak.

Ak máte problémy so zrakom a iné očné problémy, počas používania Tegsedi, obráťte sa na svojho lekára. Váš lekár vás môže poslať na kontrolu k očnému špecialistovi, ak je to potrebné.

Váš lekár vám prikáže užívať raz denne doplnkový vitamín A počas liečby s Tegsedi.

Nadmerné aj nedostatočné hladiny vitamínu A môžu poškodiť vývoj nenarodeného dieťaťa. Preto ženy v plodnom veku majú vylúčiť tehotenstvo pred začiatkom liečby s Tegsedi a majú používať účinnú antikoncepciu (pozri časť nižšie, „*Tehotenstvo a dojčenie*“).

Ak plánujete otehotnieť, mali by ste prestať užívať inotersen vrátane doplnkového vitamínu A a uistiť sa, že vaša hladina vitamínu A sa vrátila na normálnu hladinu pred pokusom o počatie.

Ak ste otehotnели neplánovane, mali by ste prerušiť užívanie inotersenu. Avšak kvôli predĺženému účinku Tegsedi môže vaša znížená hladina vitamínu A pretrvávajúť. Nie je známe, či pokračovanie

užívania doplnkového vitamínu A v dávke 3 000 IU denne bude škodiť vášmu nenarodenému dieťaťu v prvom trimestri tehotenstva, ale táto dávka sa nemá prekročiť. Pokračujte s užívaním doplnkového vitamínu A počas druhého a tretieho trimestra tehotenstva, ak sa vaša hladina vitamínu A ešte nevrátila na normálnu hladinu, kvôli zvýšenému riziku nedostatku vitamínu A v treťom trimestri.

Poškodenie pečene a sledovanie

Tegsedi môže spôsobiť závažné problémy s pečeňou. Pred začatím užívania inotersenu musíte podstúpiť krvný test, aby sa skontrolovalo, či vaša pečeň pracuje správne. Tieto krvné testy budú potrebné aj pravidelne počas užívania tohto lieku. Je dôležité, aby ste tieto pravidelné krvné testy absolvovali po celý čas užívania Tegsedi.

Odmietnutie transplantovanej pečene

Ak ste podstúpili transplantáciu pečene, pred užívaním Tegsedi sa poraďte so svojim lekárom. U pacientov liečených pomocou Tegsedi boli hlásené prípady odmietnutia transplantovanej pečene. Váš lekár vás bude preto pravidelne sledovať počas liečby Tegsedi.

Deti a dospievajúci

Tegsedi sa nemá používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a Tegsedi

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak už podstupujete liečbu ktorýmkoľvek z nasledovných liekov:

- Lieky, ktoré bránia zrážaniu krvi alebo znižujú počet krvných doštičiek, napr. kyselina acetylsalicylová, heparín, warfarín, klopidoogrel, rivoraxabán a dabigatran.
- Akékoľvek lieky, ktoré môžu ovplyvniť funkciu obličiek alebo poškodiť obličky, napr. sulfónamidy (používané ako antibakteriálne látky), anilidy (používané na liečbu horúčky a bolesti), antagonisty aldosterónu (používané na zvýšenie tvorby moču) a prirodzené opiové alkaloidy a iné opioidy (používané na liečbu bolesti).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Ženy v plodnom veku

Tegsedi zníži hladinu vitamínu A v tele, ktorý je dôležitý pre normálny vývoj plodu počas tehotenstva. Nie je známe, či užívanie doplnkového vitamínu A môže vyvážiť riziko nedostatku vitamínu A, ktorý by mohol mať vplyv na vaše nenarodené dieťa (pozri „Upozornenia a opatrenia“ vyššie). Ak ste žena v plodnom veku, používajte účinnú antikoncepciu a pred začiatkom liečby s Tegsedi je potrebné vylúčiť tehotenstvo.

Gravidita

Nepoužívajte Tegsedi, ak ste tehotná, okrem prípadu, že vám to lekár vyslovene prikázal.

Dojčenie

Inotersen môže prechádzať do materského mlieka. Riziko pre dojča nemožno vylúčiť. Poradte sa s lekárom, či buď prestať s dojčením alebo prestať s liečbou s Tegsedi.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepreukázalo sa, že používanie Tegsedi ovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Tegsedi obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 1,5 ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Tegsedi

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka Tegsedi je jedna dávka 284 mg inotersenu.

Dávky sa majú podávať raz týždenne. Nasledovné dávky sa majú podávať raz týždenne, zakaždým v rovnaký deň v týždni.

Cesta a spôsob podávania

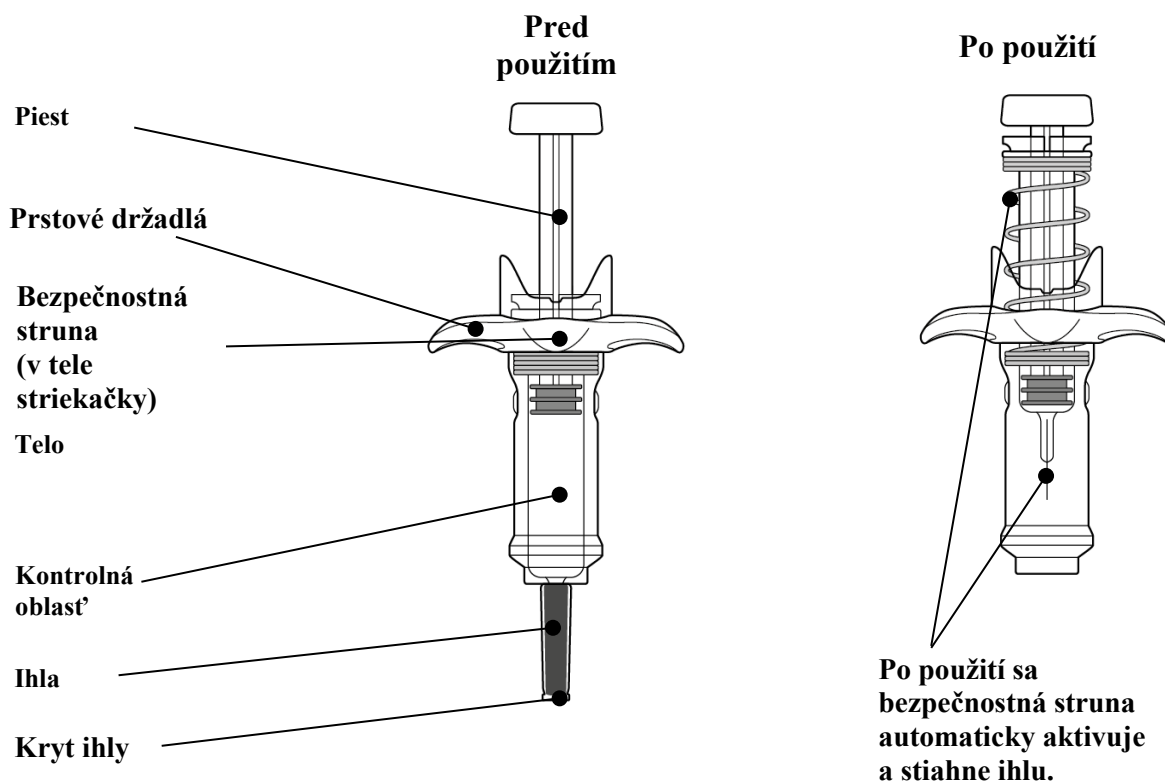
Tegsedi je určené len na injekčné podávanie pod kožu (subkutánne použitie).

Pokyny na použitie

Predtým, ako začnete používať naplnenú injekčnú striekačku, váš lekár by vám alebo vášmu opatrovateľovi mal ukázať, ako ju správne používať. Ak vy alebo váš opatrovateľ máte akékoľvek otázky, opýtajte sa svojho lekára.

Prečítajte si pokyny na použitie predtým, ako začnete používať naplnenú injekčnú striekačku a zakaždým, keď dostanete opakovaný lekársky predpis. Môžu tam byť nové informácie.

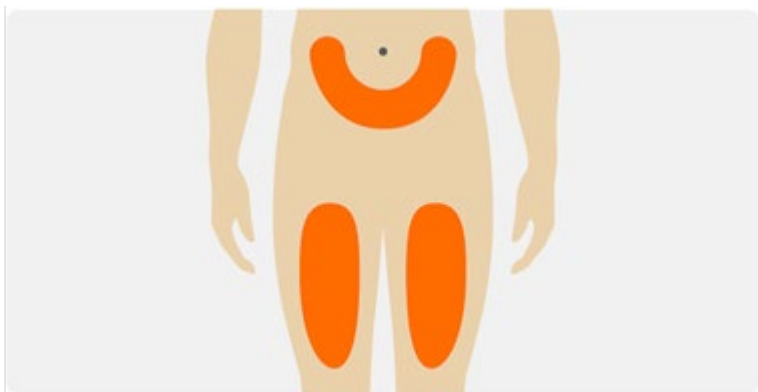
Sprievodca súčiastkami



Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje jednu dávku a je určená len na jednorazové použitie.

UPOZORNENIA	
Neodstraňujte kryt ihly kým nedosiahnete 6. krok týchto pokynov a kým nie ste pripravený podať injekciu Tegsedi; Nezdieľajte svoju injekčnú striekačku s inou osobou a nepoužívajte svoju injekčnú striekačku opakovane; Nepoužívajte, ak naplnená injekčná striekačka padne na tvrdý povrch alebo ak je poškodená; Naplnenú injekčnú striekačku neuchovávajúte v mrazničke; Ak dôjde ku ktorejkoľvek z horeuvedených udalostí, naplnenú injekčnú striekačku vyhodte do nádoby na ostré predmety odolnej proti prepichnutiu a použite novú naplnenú injekčnú striekačku.	
PRÍPRAVA	
1. Pripravte si pomôcky	
- 1 Naplnená injekčná striekačka z chladničky - 1 Tampón namočený v alkohole (nie je dodaný) - 1 Kus gázy alebo chumáč bavlny (nie sú dodané) - 1 Nádoba na ostré predmety, odolná proti prepichnutiu (nie je dodaná) Nepodávajúte liek pokiaľ nemáte pripravené všetky pomôcky zo zoznamu.	
2. Príprava na použitie naplnenej injekčnej striekačky	
• Vyberte plastický zásobník zo škatuľky a preverte dátum expirácie. Nepoužívajte, ak uplynula doba expirácie. • Nechajte naplnenú injekčnú striekačku, aby dosiahla izbovú teplotu (20 °C až 25 °C) počas 30 minút predtým, ako ju použijete. Nezohrievajte naplnenú injekčnú striekačku žiadnym iným spôsobom. Napríklad, nezohrievajte ju v mikrovlnovej rúre alebo v horúcej vode, alebo v blízkosti iných zdrojov tepla. • Vyberte naplnenú injekčnú striekačku zo zásobníka uchopením tela striekačky. Nepohybujte piestom.	
3. Skontrolujte liek v naplnenej injekčnej striekačke	
Pozrite sa cez kontrolnú oblasť a skontrolujte, či je roztok číry a bezfarebný alebo bledožltý. Je normálne vidieť bublinky vzduchu v roztoku. S tým nemusíte nič robiť. Nepoužívajte, ak roztok vyzerá zakalený, zmenil sfarbenie, alebo obsahuje viditeľné častice. Ak roztok vyzerá zakalený, zmenil sfarbenie, alebo obsahuje častice, vyhodte naplnenú injekčnú striekačku do nádoby na ostré predmety odolnej proti prepichnutiu a použite novú naplnenú injekčnú striekačku.	

4. Vyberte miesto vpichu



Vyberte miesto vpichu na bruchu alebo na prednej časti stehna.

Miesto vpichu môže tiež byť na vonkajšej strane ramena, ak Tegsedí podáva opatrovateľ.

Nepodávajte do trojcentimetrovej oblasti okolo pupka.

Nepodávajte zakaždým na rovnaké miesto.

Nepodávajte tam, kde je koža poranená, citlivá, sčervenaná alebo stvrdnutá.

Nepodávajte tam, kde sú tetovania, jazvy alebo poškodená koža.

Nepodávajte cez oblečenie.

5. Očistite miesto vpichu



Umyte si ruky mydlom a vodou.

Očistite miesto vpichu kruhovým pohybom pomocou tampónu namočeného v alkohole. Nechajte kožu uschnúť na vzduchu.

Pred podaním injekcie sa tej plochy už nedotýkajte.

INJEKCIA

6. Odstráňte kryt ihly



Uchopte naplnenú injekčnú striekačku za telo, otočenú ihlou od seba. Odstráňte kryt ihly priamym stiahnutím. Neotáčajte ho.

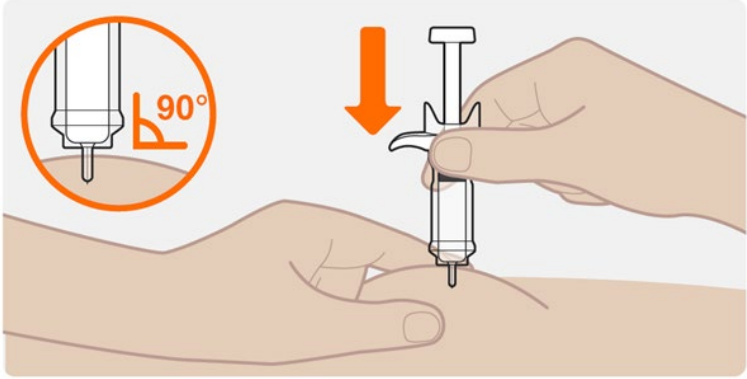
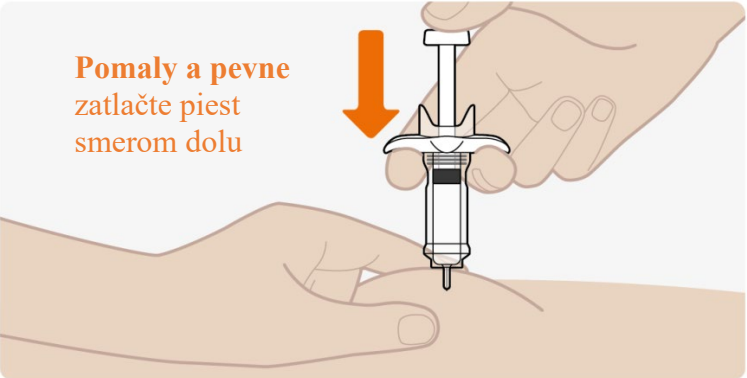
Možno budete vidieť kvapku tekutiny na špičke ihly. To je normálne.

Držte ruky preč od piesta, aby ste sa vyhli zatlačeniu piesta predtým, ako budete pripravený na podanie.

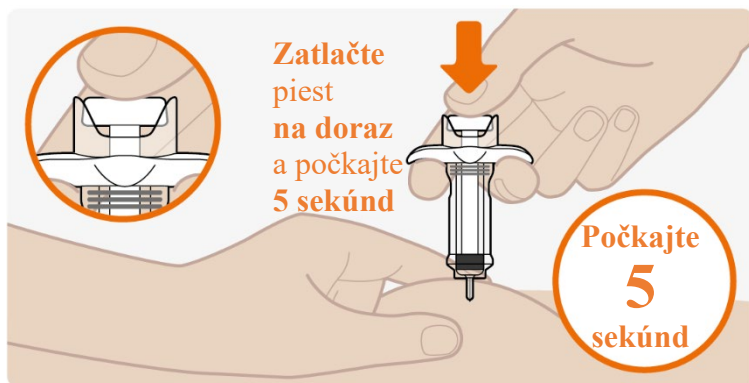
Neodstraňujte kryt ihly až do okamihu, keď budete podávať injekciu.

Nestiahnite kryt kým držíte naplnenú injekčnú striekačku za piest. Injekčnú striekačku vždy držte za telo.

Dajte pozor, aby sa ihla nedotkla žiadneho povrchu.

	Neodstraňujte vzduchové bubliny z naplnenej injekčnej striekačky. Neklad'te kryt ihly späť na naplnenú injekčnú striekačku.
7. Zasuňte ihlu	
	Držte naplnenú injekčnú striekačku v jednej ruke. Držte kožu okolo miesta vpichu tak, ako vám to prikázal zdravotnícky pracovník, ktorý vás zaúčal. Buď jemne zdvihnite kožu v mieste vpichu, alebo podajte injekciu bez zdvihnutia kože. Pomaly zasuňte ihlu do vybraného miesta vpichu pod 90° uhlom, až kým nie je plne zasunutá. Nedržte naplnenú injekčnú striekačku za piest a netlačte na piest, aby ste zasunuli ihlu.
8. Začnite podanie injekcie	
	Pomaly a pevne zatlačte piest na doraz, až kým sa liek nevstrekne. Dbajte na to, aby ihla zostala plne zasunutá v mieste vpichu, kým podávate liek. Je dôležité, aby bol piest zatlačený až na doraz. Naplnená injekčná striekačka môže vydať zvuk podobný kliknutiu pri zatláčaní piesta. To je normálne. Toto neznamená, že podávanie injekciou je zakončené. Ku koncu podávania injekcie môže byť ťažšie zatlačiť piest. Možno bude potrebné, aby ste silnejšie zatlačili na piest, aby ste sa uistili, že ste ho zasunuli na doraz. Nepúšťajte piest.

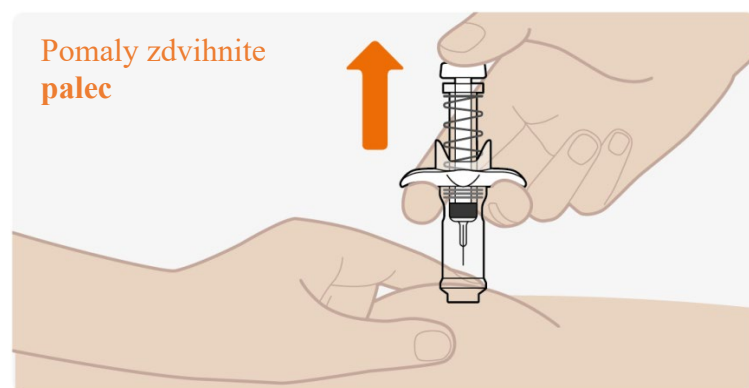
9. Zatlačte piest



Na záver podávania injekcie pevne zatlačte piest. Zatlačte piest na doraz a počkajte **5 sekúnd**. Ak uvoľníte piest príliš rýchlo, môžete stratiť trochu lieku. Piest sa začne dvíhať automaticky, čo znamená, že piest bol zatlačený na doraz.

Ak sa piest nezačne dvíhať automaticky, znovu naňho zatlačte.

10. Ukončíte podanie injekcie



Pomaly uvoľníte piest a nechajte, aby bezpečnostná struna automaticky vytlačila piest smerom nahor.

Ihla by teraz mala byť bezpečne stiahnutá späť do naplnenej injekčnej striekačky, a struna bezpečnostného mechanizmu by mala byť viditeľná na vonkajšej strane piestu.

Keď sa pohyb piestu zastaví, podávanie injekcie je ukončené.

Ak sa piest automaticky nezdvihne keď povolíte tlak, znamená to, že bezpečnostná struna nebola aktivovaná a v tom prípade máte znovu zatlačiť na piest, ale silnejšie. **Nevytáhuje** piest rukou. Zdvihnite celú naplnenú injekčnú striekačku smerom nahor.

Nepokúšajte sa nasadiť kryt na stiahnutú ihlu.

Nemasírujte miesto vpichu.

LIKVIDÁCIA A ÚDRŽBA

Zlikvidujte použitú naplnenú injekčnú striekačku



Vyhod'te použitú naplnenú injekčnú striekačku do nádoby na ostré predmety ihneď po použití. Nelikvidujte naplnenú injekčnú striekačku domovým odpadom.

Ak použijete viac Tegsedí, ako máte

Kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika, alebo ihneď choďte na oddelenie pohotovosti v nemocnici, i v prípade, že nemáte žiadne príznaky.

Ak zabudnete použiť Tegsedí

Ak vynecháte dávku Tegsedí, nasledovnú dávku užite čo najskôr, okrem prípadu, že nasledovnú dávku je plánované podať do dvoch dní; v takom prípade sa vynechaná dávka má preskočiť a nasledovná dávka sa má podať podľa rozvrhu.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať Tegsedí

Neprestávajúť užívať Tegsedí pokiaľ vám to lekár neprikáže.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak sa u vás objaví hociktorý z nasledovných vedľajších účinkov, prerušte používanie Tegsedí a ihneď kontaktujte svojho lekára:

- Príznaky, ktoré môžu poukazovať na glomerulonefritídu (keď obličky nefungujú tak, ako by mali), napríklad spenený moč, moč zafarbený do ružova alebo do hneda, krv v moči, alebo vylučovanie menšieho množstva moču ako obvyčajne. Glomerulonefritída je častým vedľajším účinkom inotersenu (môže postihovať až 1 z 10 ľudí).
- Príznaky, ktoré môžu poukazovať na trombocytopéniu (keď sa nezráža krv v dôsledku nízkych hladín krvných doštičiek), napríklad nevysvetliteľné modriny alebo výsyp malých červených škvŕn na koži (nazývaných petechie), krvácanie z poranení na koži, ktoré neprestáva alebo presakuje, krvácanie z ďasien alebo nosa, krv v moči alebo stolici, alebo krvácanie v očných bielkoch. Nízka hladina krvných doštičiek je veľmi častým vedľajším účinkom inotersenu (môže postihovať viac ako 1 z 10 ľudí).
- Príznaky, ktoré môžu poukazovať na poškodenie pečene, ako napríklad zožltnutie očí alebo kože alebo tmavý moč, prípadne sprevádzané svrbením kože, bolesťou na pravej hornej strane žalúdka (brucha), stratou chuti do jedla, krvácaním alebo tvorbou modrín ľahšie ako zvyčajne alebo pocitom únavy.

Ak pociťujete stuhnutosť krku alebo nezvyčajnú a silnú bolesť hlavy, okamžite privolajte pomoc, pretože tieto príznaky môžu byť spôsobené krvácaním do mozgu.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- Zníženie počtu červených krviniek, ktoré môže spôsobiť bledosť pokožky, slabosť a dýchavičnosť (anémia)
- Bolesť hlavy
- Vracanie alebo nauzeu (pocit nevoľnosti)
- Zvýšenie telesnej teploty
- Pocit chladu (triaska) alebo trasenie
- Bolesť, sčervenanie, svrbenie alebo modrina v mieste vpichu
- Opuch členkov, chodidiel alebo prstov na rukách (periférny opuch)

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- Zvýšenie počtu bielych krviniek nazývaných eozinofily v krvi (eozinofília)
- Znížená chuť do jedla
- Pocit mdloby alebo točenia hlavy, najmä počas státia (nízky krvný tlak, hypotenzia)
- Vznik modrín
- Hromadenie krvi v tkanivách, ktoré sa môže podobat' výrazným modrinám (hematóm)
- Svrbenie
- Vyrážky
- Poškodenie obličiek, ktoré vedie k zhoršenej funkcii obličiek alebo zlyhaniu obličiek
- Zmeny vo výsledkoch vyšetrení krvi a moču (toto môže poukazovať na poškodenie pečene alebo obličiek)
- Príznaky podobné chrípke, ako sú vysoká teplota, bolesti a triaska (ochorenie podobné chrípke)
- Opuch alebo zmena sfarbenia kože v mieste vpichu

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- Alergická reakcia

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tegsedí

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke, zásobníku a naplnenej injekčnej striekačke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchováajte v mrazničke.

Tegsedí možno uchovávať nechladené do 6 týždňov pri teplotách do 30 °C. Ak nebol uchovávaný v chladničke a nepoužil sa do 6 týždňov, tento liek je potrebné zlikvidovať.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že obsah sa zakalil alebo obsahuje častice.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tegsedi obsahuje

- Liečivo je inotersen.
- Každý ml obsahuje 189 mg inotersenu (ako inotersen sodný). Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 284 mg inotersenu (ako inotersen sodný) v 1.5 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú voda na injekcie, hydroxid sodný a kyselina chlorovodíková (pozri „Tegsedi obsahuje sodík“ v časti 2).

Ako vyzerá Tegsedi a obsah balenia

Tegsedi je číry, bezfarebný až bledožltý injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke (injekcia).

Tegsedi sa dodáva v baleniach s buď 1 naplnenou injekčnou striekačkou alebo 4 naplnenými injekčnými striekačkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>