

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tegsedi 284 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje 189 mg inotersena (v obliki natrijevega inotersenata).

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 284 mg inotersena (v obliki natrijevega inotersenata) v 1,5 ml raztopine.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina (pH 7,5–8,8)

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tegsedi je indicirano za zdravljenje polinevropatije 1. ali 2. stopnje pri odraslih bolnikih z dedno transtiretinsko amiloidozo (hATTR – hereditary Transthyretin Amyloidosis).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadalje nadzorovati zdravnik, ki je izkušen v zdravljenju bolnikov z dedno transtiretinsko amiloidozo.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 284 mg inotersena; zdravilo se daje v obliki subkutane injekcije. Odmerke je treba dajati enkrat tedensko. Za zagotavljanje doslednosti odmerjanja morajo bolniki vsak teden dobiti injekcijo na isti dan.

Prilagoditev odmerka pri zmanjšanem številu trombocitov

Inotersen je povezan z zmanjšanjem števila trombocitov, kar lahko povzroči trombocitopenijo.

Odmerjanje je treba prilagoditi glede na laboratorijske vrednosti, kot sledi:

Preglednica 1. Priporočila za spremljanje in odmerjanje glede na število trombocitov

Število trombocitov ($\times 10^9/l$)	Pogostost spremljanja	Odmerjanje
> 100	Vsaka 2 tedna	Tedensko odmerjanje je treba nadaljevati.
Od ≥ 75 do < 100*	Vsak teden	Pogostnost odmerjanja je treba zmanjšati na 284 mg vsaka 2 tedna.
< 75*	Dvakrat tedensko, dokler niso 3 zaporedne vrednosti nad 75, nato tedensko spremljanje.	Odmerjanje je treba ustaviti, dokler niso 3 zaporedne vrednosti > 100. Ob ponovni uvedbi zdravljenja je treba pogostnost odmerjanja

Število trombocitov ($\times 10^9/l$)	Pogostost spremljanja	Odmerjanje
		zmanjšati na 284 mg vsaka 2 tedna.
$< 50^{\ddagger\ddagger}$	Dvakrat tedensko, dokler niso 3 zaporedne vrednosti nad 75, nato tedensko spremljanje. Če so prisotni dodatni dejavniki tveganja za krvavitev, je treba razmisliti o pogostejšem spremljanju.	Odmerjanje je treba prekiniti, dokler niso 3 zaporedne vrednosti > 100 . Ob ponovni uvedbi zdravljenja je treba pogostnost odmerjanja zmanjšati na 284 mg vsaka 2 tedna. Če so prisotni dodatni dejavniki tveganja za krvavitev, je treba razmisliti o uporabi kortikosteroidov.
$< 25^{\ddagger}$	Dnevno, dokler nista 2 zaporedni vrednosti nad 25. Nato spremljanje dvakrat tedensko, dokler niso 3 zaporedne vrednosti nad 75. Nato tedensko spremljanje, dokler vrednosti niso stabilne.	Zdravljenje je treba prekiniti. Priporočeni so kortikosteroidi.

* Če poznejši test potrdi začetni rezultat testa, je treba pogostnost spremljanja in odmerjanje prilagoditi, kot je priporočeno v preglednici.

$\ddagger$ Dodatni dejavniki tveganja za krvavitev vključujejo starost > 60 let, jemanje antikoagulantov ali antitrombotikov in/ali večje krvavitve v anamnezi.

$\ddagger$ Če kortikosteroidi niso kontraindicirani, je zelo priporočljivo zdraviti bolnika z glukokortikoidi, da se zmanjšano število trombocitov začne večati. Bolniki, ki prekinijo zdravljenje z inotersenom zaradi števila trombocitov, manjšega od $25 \times 10^9/l$, se ne smejo ponovno začeti zdraviti.

Izpuščeni odmerki

Ob izpustitvi odmerka inotersena je treba naslednji odmerek uporabiti čim prej, razen če je naslednji odmerek načrtovan v dveh dneh – v tem primeru je treba izpuščeni odmerek preskočiti in uporabiti naslednji odmerek skladno z načrtovanim odmerjanjem.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri bolnikih, starih 65 let ali več, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Inotersena se ne sme uporabljati pri bolnikih z razmerjem med beljakovinami in kreatininom v urinu (UPCR) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) ali ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije (eGFR) < 45 ml/min/1,73 m² (glejte poglavje 4.3).

Zaradi tveganja za glomerulonefritis in morebitno poslabšanje delovanja ledvic je treba med zdravljenjem z inotersenom spremljati UPCR in eGFR (glejte poglavje 4.4). Če se potrdi akutni glomerulonefritis, je treba razmisliti o trajni opustitvi zdravljenja.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Inotersena se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Bolniki s presajenimi jetri

Inotersena niso ocenili pri bolnikih, ki so prestali presaditev jeter. Zato je priporočljivo, da se inotersen opusti pri ljudeh, ki morajo prestati presaditev jeter.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost inotersena pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Samo za subkutano uporabo. Vsaka napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

Prvo injiciranje, ki ga opravi bolnik ali negovalec, mora potekati pod vodstvom ustrezno usposobljenega zdravstvenega delavca. Bolniki in/ali negovalci morajo biti usposobljeni za subkutano dajanje zdravila Tegsedi.

Med primernimi mesti injiciranja so trebuh, zgornji del stegna ali zunanji del nadlakti. Pomembno je, da se mesta injiciranja menjava. Pri injiciranju v nadlaket mora injekcijo dati druga oseba. Injiciranje okoli pasu in na drugih predelih, kjer lahko pride do pritiska ali drgnjenja oblačil, ni priporočljivo. Zdravila Tegsedi se ne sme injicirati na predelih s kožnimi boleznimi ali poškodbami. Odsvetuje se tudi injiciranje na predelih s tetovažami in brazgotinami.

Napolnjena injekcijska brizga se mora pred injiciranjem segreti na sobno temperaturo. Iz hladilnika jo je treba vzeti najmanj 30 minut pred uporabo. Drugačni načini segrevanja se ne smejo uporabljati.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Število trombocitov $< 100 \times 10^9/l$ pred zdravljenjem.

Razmerje med beljakovinami in kreatininom v urinu (UPCR) $\geq 113 \text{ mg/mmol}$ (1 g/g) pred zdravljenjem.

Ocenjena hitrost glomerulne filtracije (eGFR) $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Huda okvara jeter

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Trombocitopenija

Inotersen je povezan z zmanjšanjem števila trombocitov, kar lahko povzroči trombocitopenijo, kadar koli med zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Število trombocitov je treba spremljati na vsaka 2 tedna med celotnim trajanjem zdravljenja in še 8 tednov po prekinitvi zdravljenja. Priporočila za prilagajanje pogostosti spremljanja in odmerjanja inotersena so v preglednici 1 (glejte poglavje 4.2).

Bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma obvestijo zdravnika, če se pojavijo nenavadne ali dolgotrajne krvavitve (npr. petehije, spontane podplutbe, subkonjunktivalna krvavitve, krvavitve iz nosu, krvavitve dlesni, kri v urinu ali blatu, krvavitve v beločnicah), togost vratu ali atipičen močan glavobol, ker so ti simptomi lahko posledica krvavitve v možganih.

Posebna previdnost je potrebna pri starejših bolnikih, bolnikih, ki jemljejo antitrombotična zdravila, antiagregacijska zdravila in zdravila, ki lahko zmanjšajo število trombocitov (glejte poglavje 4.5), ter bolnikih z večjimi krvavitvami v anamnezi.

Glomerulonefritis/poslabšanje delovanja ledvic

Pri bolnikih, zdravljenih z inotersenom, se je pojavil glomerulonefritis (glejte poglavje 4.8). Opazili so tudi poslabšanje delovanja ledvic pri številnih bolnikih brez znakov glomerulonefritisa (glejte poglavje 4.8).

UPCR in eGFR je treba spremljati na vsake 3 mesece ali pogosteje, kot je klinično indicirano glede na zgodovino kronične bolezni ledvic in/ali ledvične amiloidoze. UPCR in eGFR je treba spremljati še 8 tednov po prekinitvi zdravljenja. Bolnike z vrednostjo UPCR, ki ustreza najmanj dvakratni zgornji normalni vrednosti, ali z vrednostjo eGFR < 60 ml/min, ki se potrdi s ponovnim testiranjem ali če ni drugečnega pojasnila, je treba spremljati na vsake 4 tedne.

Če se eGFR zniža za > 30 % in za to ni mogoče najti drugečnega pojasnila, je treba razmisliti o prekinitvi odmerjanja inotersena, dokler se vzroka nadalje ne razišče.

Če je UPCR ≥ 2 g/g (226 mg/mmol) in se vrednost potrdi s ponovnim testiranjem, je treba odmerjanje inotersena prekiniti, medtem ko se opravlja nadaljnja ocena glede akutnega glomerulonefritisa. Če se potrdi akutni glomerulonefritis, je treba trajno prenehati zdravljenje z inotersenom. Ob izključitvi glomerulonefritisa se lahko odmerjanje nadaljuje, če je klinično indicirano in po izboljšanju delovanja ledvic (glejte poglavje 4.3).

Če se potrdi diagnoza glomerulonefritisa, je treba razmisliti o zgodnjem začetku zdravljenja z imunosupresivi.

Pri uporabi nefrotoksičnih zdravil in drugih zdravil, ki lahko poslabšajo delovanje ledvic, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Pomanjkanje vitamina A

Na podlagi mehanizma delovanja se pričakuje, da bo intensen zmanjšal ravni vitamina A (retinola) v plazmi pod spodnjo normalno mejo (glejte poglavje 5.1).

Pred uvedbo zdravljenja z inotersenom je treba popraviti plazemske ravni vitamina A (retinola), ki so pod spodnjo normalno mejo, in vse morebitne očesne simptome ali znake pomanjkanja vitamina A.

Bolniki, ki prejemajo inotersen, morajo peroralno jemati tudi približno 3000 i.e. vitamina A dnevno, da se zmanjša potencialno tveganje za očesne toksične učinke zaradi pomanjkanja vitamina A. Bolnika je priporočljivo napotiti na oftalmološki pregled, če se pojavijo očesni simptomi, ki se ujemajo s pomanjkanjem vitamina A, vključno z naslednjimi: poslabšan nočni vid ali nočna slepota, persistentna suhost oči, vnetje oči, vnetje ali razjede roženice, zadebelitev roženice, perforacija roženice.

V prvih 60 dneh nosečnosti so lahko prevelike in premajhne ravni vitamina A povezane s povečanim tveganjem malformacij ploda. Zato je treba pred začetkom zdravljenja nosečnost izključiti, ženske v rodni dobi pa morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6). Če ženska želi zanositi, je treba zdravljenje z inotersenom in dodajanje vitamina A prekiniti, ravni vitamina A v plazmi pa spremljati in počakati, da se vrnejo v normalni razpon pred poskusom zanositve.

Če pride do nenačrtovane nosečnosti, je treba zdravljenje z inotersenom prekiniti. Zaradi dolgega razpolovnega časa izločanja inotersena (glejte poglavje 5.2), se pomanjkanje vitamina A lahko pojavi tudi po prekinitvi zdravljenja. Ni mogoče dati priporočila, ali je treba v prvem trimesečju nenačrtovane nosečnosti dodajanje vitamina A prekiniti ali nadaljevati. Če se dodajanje vitamina A nadaljuje, dnevni odmerek ne sme presegati 3000 i.e. vitamina A na dan, zaradi pomanjkanja podatkov, ki bi podpirali večje odmerke. Pozneje je treba dodajanje vitamina A v odmerku 3000 i.e na dan nadaljevati v drugem in tretjem trimesečju, če se ravni retinola v plazmi še niso vrnile v normalni razpon, saj obstaja povečano tveganje za pomanjkanje vitamina A v tretjem trimesečju.

Ni znano, ali bo dodajanje vitamina A v nosečnosti zadostovalo za preprečevanje pomanjkanja vitamina A, če nosečnica nadaljuje zdravljenje z inotersenom. Vendar pa zaradi mehanizma delovanja inotersena ni verjetno, da bi povečanje vnosa vitamina A nad 3000 i.e. dnevno med nosečnostjo popravilo koncentracijo retinola v plazmi, poleg tega je lahko škodljivo za mater in zarodek.

Spremljanje delovanja jeter in z zdravili povzročena okvara jeter

Pri bolnikih, ki se zdravijo z inotersenom, se pogosto pojavljajo zvišane vrednosti transaminaz. Poročali so tudi o primerih resne, z zdravili povzročene okvare jeter, (drug induced liver injury - DILI), vključno s primeri s poznim začetkom (do 1 leto). Pred uvedbo zdravljenja z inotersenom je treba oceniti delovanje jeter. Ravni jetrnih encimov je treba preveriti 4 mesece po začetku zdravljenja z zdravilom Tegsedi, pozneje pa letno ali pogosteje, če je klinično indicirano. Takojšnje klinično oceno in teste delovanja jeter je treba opraviti pri bolnikih, ki poročajo o simptomih, ki bi lahko kazali na okvaro jeter, kot so utrujenost, anoreksija, nelagodje v desnem zgornjem delu trebuha, temen urin ali zlatenica, po možnosti v 72 urah. Razmisliti je treba o prekinitvi odmerjanja, dokler nista opravljeni klinična ocena in ocena delovanja jeter. Če domnevamo, da se je pri bolniku razvila okvara jeter, ki jo je povzročil inotersen, je treba inotersen trajno ukiniti.

Inotersen se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudimi okvarami jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Zavrnitev presajenih jeter

Pri bolnikih po presaditvi jeter inotersena v kliničnih preskušanjih niso preučevali (poglavje 4.2). Poročali o primerih zavrnitve presajenih jeter pri bolnikih zdravljenih z inotersenom. Bolnike po predhodni presaditvi jeter je treba med zdravljenjem z inotersenom nadzorovati glede znakov in simptomov zavrnitve presadka. Pri teh bolnikih je treba opravljati teste delovanja jeter enkrat na mesec.

Pri bolnikih, pri katerih med zdravljenjem pride do zavrnitve presajenih jeter, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z inotersenom.

Previdnostni ukrepi pred začetkom zdravljenja z inotersenom

Pred zdravljenjem z zdravilom Tegsedi je treba preveriti število trombocitov, ocenjeno hitrost glomerulne filtracije (eGFR), razmerje med beljakovinami in kreatininom v urinu (UPCR), jetrne encime, nosečnost in ravni vitamina A.

Pri nekaterih bolnikih se lahko po uvedbi inotersena pojavijo prehodna zvišanja ravni C-reaktivnega proteina (CRP) in trombocitov. Ta reakcija navadno spontano mine po nekaj dneh zdravljenja.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 1,5 ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri uporabi antitrombotičnih zdravil, antiagregacijskih zdravil in zdravil, ki lahko zmanjšajo število trombocitov, na primer acetilsalicilne kisline, klopogrela, varfarina, heparina, heparina z nizko molekularno maso, zaviralcev faktorja Xa, kot sta rivaroksaban in apiksaban, ter zaviralcev trombina, kot je dabigatran, je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Previdno je treba sočasno uporabljati tudi nefrotoksična zdravila in druga zdravila, ki lahko poslabšajo delovanje ledvic, kot so sulfonamidi, antagonisti aldosterona, anilidi, naravni alkaloidi opija in drugi opioidi (glejte poglavje 4.4). Sočasna uporaba inotersena in potencialno nefrotoksičnih zdravil ni bila sistematično ocenjena.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Inotersen bo znižal plazemske ravni vitamina A, ki je ključnega pomena za normalen razvoj ploda. Ni znano, ali bo dodajanje vitamina A zadostovalo za zmanjšanje tveganja za plod (glejte poglavje 4.4). Zato je treba nosečnost izključiti začetkom zdravljenja z inotersenom, ženske v rodni dobi pa morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi inotersena pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Ni dovolj študij na živalih, ki bi proučevala reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Zaradi morebitnega teratogenega tveganja, ki je posledica neuravnovešenih ravni vitamina A, se inotersena med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je zaradi kliničnega stanja ženske potrebno zdravljenje z inotersenom. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z inotersenom uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Dojenje

Ni znano, ali se inotersen/presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje presnovkov inotersena v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Tegsedi, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o vplivu inotersena na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Študije na živalih niso pokazale nobenih učinkov inotersena na plodnost samcev ali samic.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tegsedi nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše opaženi neželeni učinki med zdravljenjem z inotersenom so bili dogodki, povezani z reakcijami na mestu injiciranja (50,9 %). Drugi najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili pri uporabi inotersena, so bili navzea (31,3 %), glavobol (23,2 %), pireksija (19,6 %), periferni edem (18,8 %), mraženje (17,9 %), bruhanje (15,2 %), anemija (13,4 %), trombocitopenija (13,4 %) in zmanjšano število trombocitov (10,7 %).

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 2 so neželeni učinki zdravila, razvrščeni po organskih sistemih glede na sistem MedDRA. Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej. Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki zdravila navedeni po padajoči resnosti. Ustrezna kategorija pogostnosti za vsak neželeni učinek temelji na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni (od $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); redki (od $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2. Seznam neželenih učinkov v kliničnih študijah in virih po prihodu zdravila na trg

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija anemija zmanjšano število trombocitov	eozinofilija		
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit		
Bolezni živčevja	glavobol			
Žilne bolezni		ortostatska hipotenzija hipotenzija hematom		
Bolezni prebavil	bruhanje navzea			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišane ravni transaminaz		z zdravili povzročena okvara jeter
Bolezni kože in podkožja		pruritus izpuščaj		
Bolezni sečil		glomerulonefritis proteinurija odpoved ledvic akutna poškodba ledvic okvara ledvic		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija mrazenje reakcije na mestu injiciranja periferni edem	bolezen, podobna gripi periferno otekanje sprememba barve mesta injiciranja		
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		kontuzija		

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije na mestu injiciranja

Najpogostejše opaženi neželeni učinki so vključevali tiste, povezane z reakcijami na mestu injiciranja (bolečine na mestu injiciranja, eritem, pruritus, oteklost, izpuščaj, induracija, podplutbe in krvavitve). Ti učinki navadno minejo sami od sebe ali pa jih je mogoče obvladati s simptomatskim zdravljenjem.

Trombocitopenija

Inotersen je povezan z zmanjšanjem števila trombocitov, kar lahko povzroči trombocitopenijo. V preskušanju 3.faze NEURO-TTR so pri 54 % bolnikov, ki so prejeli inotersen, in pri 13 % bolnikov, ki so dobivali placebo, opazili zmanjšanje števila trombocitov pod normalno mejo ($140 \times 10^9/l$); zmanjšanje na manj kot $100 \times 10^9/l$ so opazili pri 23 % bolnikov, ki so se zdravili z inotersenom, in pri 2 % bolnikov, ki so prejeli placebo; 10,7 % bolnikov, ki so se zdravili z inotersenom, je imelo potrjeno število trombocitov $< 75 \times 10^9/l$. Trije (3 %) bolniki so imeli število trombocitov $< 25 \times 10^9/l$; eden od teh bolnikov je doživel smrtno intrakranialno krvavitev. Bolnike je treba med zdravljenjem z inotersenom spremljati zaradi možnosti trombocitopenije (glejte poglavje 4.4).

Imunogenost

V ključni študiji 2./3. faze je bilo 30,4 % bolnikov, zdravljenih z inotersenom, po 15 mesecih zdravljenja pozitivnih na protitelesa proti zdravilu. Za razvoj protiteles proti inotersenu sta bila značilna pozen nastop (mediani nastop > 200 dni) in nizek titer (mediani najvišji titer 284 v ključni študiji). Ob prisotnosti protiteles proti zdravilu niso opazili nobenih učinkov na farmakokinetične lastnosti (največja koncentracija v plazmi (C_{max}), površina pod krivuljo (AUC) ali razpolovni čas) in učinkovitost inotersena, vendar so imeli bolniki s protitelesi proti zdravilu več reakcij na mestu injiciranja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba zagotoviti podporno medicinsko oskrbo, vključno s posvetovanjem z zdravstvenim delavcem in natančnim spremljanjem kliničnega stanja bolnika.

Redno je treba opravljati preiskave trombocitov in delovanja ledvic.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na živčevje, oznaka ATC: N07XX15

Mehanizem delovanja

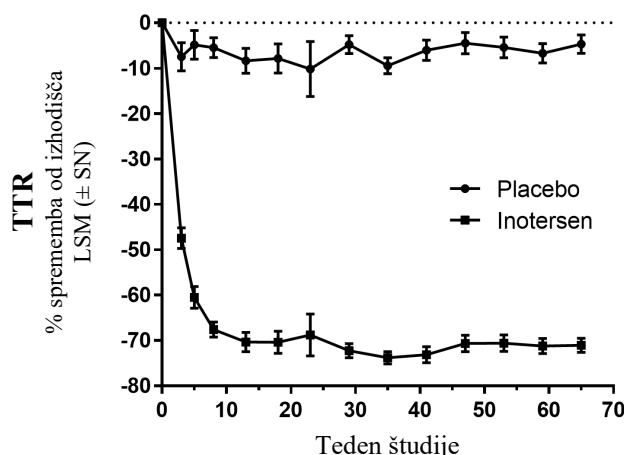
Inotersen je 2'-O-2-metoksietilni (2'-MOE) fosforotioatni protismerni oligonukleotidni (ASO) zaviralec proizvodnje humanega transtiretina (TTR). Selektivna vezava inotersena na informacijsko RNK (mRNK) transtiretina povzroči degradacijo mutiranega in divjega (normalnega) tipa mRNK za TTR. To preprečuje sintezo beljakovine TTR v jetrih, kar ima za posledico pomembno zmanjšanje ravni mutiranega in divjega tipa beljakovine TTR, ki se izloča iz jeter v krvni obtok.

TTR je prenašalna beljakovina za beljakovino 4, ki veže retinol (RBP4), ki je glavni prenašalec vitamina A (retinola). Zato se pričakuje, da bo znižanje ravni TTR v plazmi znižalo ravni retinola v plazmi pod spodnjo normalno mejo.

Farmakodinamični učinki

V ključni študiji, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji 2./3. faze za oceno učinkovitosti in varnosti ISIS 420915 pri bolnikih z družinsko amiloidno polinevropatijo (študija NEURO-TTR), so v skupini, zdravljeni z inotersenom, opazali močno zmanjšanje ravni krožečega TTR skozi celotno 15-mesečno obdobje zdravljenja, pri čemer so se povprečne odstotne spremembe serumskih ravni TTR glede na izhodišče od 13. do 65. tedna gibale med 68,41 % in 74,03 % (mediani razpon: od 74,64 % do 78,98 %) (slika 1). V skupini, ki je prejela placebo, se je povprečna koncentracija TTR v serumu v 3. tednu znižala za 8,50 % in nato ostala dokaj konstantna skozi celotno obdobje zdravljenja.

Slika 1 Odstotna sprememba serumskih ravni TTR glede na izhodišče skozi čas



Transtiretin (TTR)

Srednja vrednost najmanjših kvadratov (LSM)

Standardna napaka (SE)

Klinična učinkovitost in varnost

Multicentrično, dvojno slepo, s placebom nadzorovano preskušanje NEURO-TTR je vključevalo 172 zdravljenih bolnikov z dedno transtiretinsko amiloidozo s polinevropatijo (hATTR-PN). Bolezen hATTR-PN je razvrščena v tri stadije, pri čemer i) bolniki v 1. stadiju ne potrebujejo pomoči pri gibanju, ii) bolniki v 2. stadiju potrebujejo pomoč pri gibanju in iii) so bolniki v 3. stadiju vezani na invalidski voziček. V ključni študiji NEURO-TTR so sodelovali preskušanci v 1. in 2. stadiju hATTR-PN ter z rezultatom na lestvici za oceno nevropatske prizadetosti (NIS) ≥ 10 in ≤ 130 . V študiji so ocenjevali 284 mg odmerka inotersena, ki se je v 65-tedenskem obdobju zdravljenja uporabljal v obliki ene subkutane injekcije enkrat tedensko. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 2 : 1 za prejetje bodisi inotersena ali placeba. Primarna opazovana dogodka učinkovitosti sta bila sprememba od izhodišča do 66. tedna v sestavljenem rezultatu modificiranega rezultata za oceno nevropatske prizadetosti + 7 testov (mNIS + 7) ter v skupnem rezultatu na norfolškem vprašalniku o kakovosti življenja – diabetična nevropatija (Norfolk QoL-DN). Bolniki so bili stratificirani glede na stadij bolezni (1. stadij ali 2. stadij), mutacijo TTR (V30M ali ne-V30M) in predhodno zdravljenje s tafamidisom ali diflunisalom (da ali ne). Demografske značilnosti in značilnosti bolezni ob izhodišču so prikazane v preglednici 3.

Preglednica 3. Izhodiščni demografski podatki

	Placebo (N = 60)	Inotersen (N = 112)
Starost (leta), srednja vrednost (SD)	59,5 (14,05)	59,0 (12,53)
Starost 65 let in več, n (%)	26 (43,3)	48 (42,9)
Moški, n (%)	41 (68,3)	77 (68,8)
mNIS+7, srednja vrednost (SD)	74,75 (39,003)	79,16 (36,958)

	Placebo (N = 60)	Inotersen (N = 112)
Norfolk QoL-DN, srednja vrednost (SD)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Stadij bolezni, n (%)		
1. stadij	42 (70,0)	74 (66,1)
2. stadij	18 (30,0)	38 (33,9)
Mutacija TTR V30M ¹ , n (%)		
Da	33 (55,0)	56 (50,0)
Ne	27 (45,0)	56 (50,0)
Predhodno zdravljenje s tafamidisom ali diflusinalom ¹ , n (%)		
Da	36 (60,0)	63 (56,3)
Ne	24 (40,0)	49 (43,8)
hATTR-CM ² , n (%)	33 (55,0)	75 (66,4)
Trajanje bolezni hATTR-PN ³ (mesece)		
Srednja vrednost (SD)	64,0 (52,34)	63,9 (53,16)
Trajanje bolezni hATTR-CM ³ (mesece)		
Srednja vrednost (SD)	34,1 (29,33)	44,7 (58,00)

¹ Na podlagi klinične podatkovne zbirke.

² Opredeljeno kot vsi bolniki z diagnozo dedne transtiretinske amiloidoze s kardiomiopatijo (hATTR-CM) ob vstopu v študijo ali z debelino stene levega prekata > 1,3 cm na ehokardiogramu brez znane zgodovine persistentne hipertenzije.

³ Trajanje od začetka simptomov do datuma informirane privolitve.
modificiran rezultat za oceno nevropatske prizadetosti (mNIS)
kakovost življenja – diabetična nevropatija (QoL-DN)
dedna transtiretinska amiloidoza s polinevropatijo (hATTR-PN)
standardni odklon (SD)

Spremembe glede na izhodiščno vrednost v obeh primarnih opazovanih dogodkih (mNIS+7 in Norfolk QoL-DN) so pokazale statistično pomembno korist zdravljenja z inotersenom v 66. tednu (preglednica 4). Rezultati v zvezi z več značilnostmi bolezni [mutacija TTR (V30M, ne-V30M)], stadij bolezni (1. stadij, 2. stadij), predhodno zdravljenje s tafamidisom ali diflusinalom (da, ne), prisotnost hATTR-CM (da, ne) v 66. tednu so pokazali statistično značilno korist v vseh podskupinah na podlagi sestavljenega rezultata mNIS+7 in v vseh podskupinah razen ene (skupina CM-EhoKG, p = 0,067) na podlagi skupnega rezultata na vprašalniku Norfolk QoL-DN (preglednica 5). Poleg tega so bili rezultati komponent mNIS+7 in deli sestavljenih rezultatov vprašalnika Norfolk QoL-DN skladni z analizo primarnih opazovanih dogodkov ter kažejo koristnost pri motoričnih, senzoričnih in avtonomnih nevropatijah (slika 2).

Preglednica 4. Analiza primarnih opazovanih dogodkov mNIS+7 in Norfolk QoL-DN

	mNIS+7		Norfolk-QoL-DN	
	Placebo (N = 60)	Inotersen (N = 112)	Placebo (N = 60)	Inotersen (N = 112)
Izhodišče				
n	60	112	59	111
Srednja vrednost (SD)	74,75 (39,003)	79,165 (36,958)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Sprememba v 66. tednu				
n	60	112	59	111
LSM (SE)	25,43 (3,225)	10,54 (2,397)	12,94 (2,840)	4,38 (2,175)
95-odstotni IZ	19,11; 31,75	15,85; 15,24	7,38; 18,51	0,11; 8,64
Razlika v LSM (Tegsedil – Placebo)		-14,89		-8,56
95-odstotni IZ		-22,55; -7,22		-15,42; -1,71
Vrednost P		< 0,001		0,015

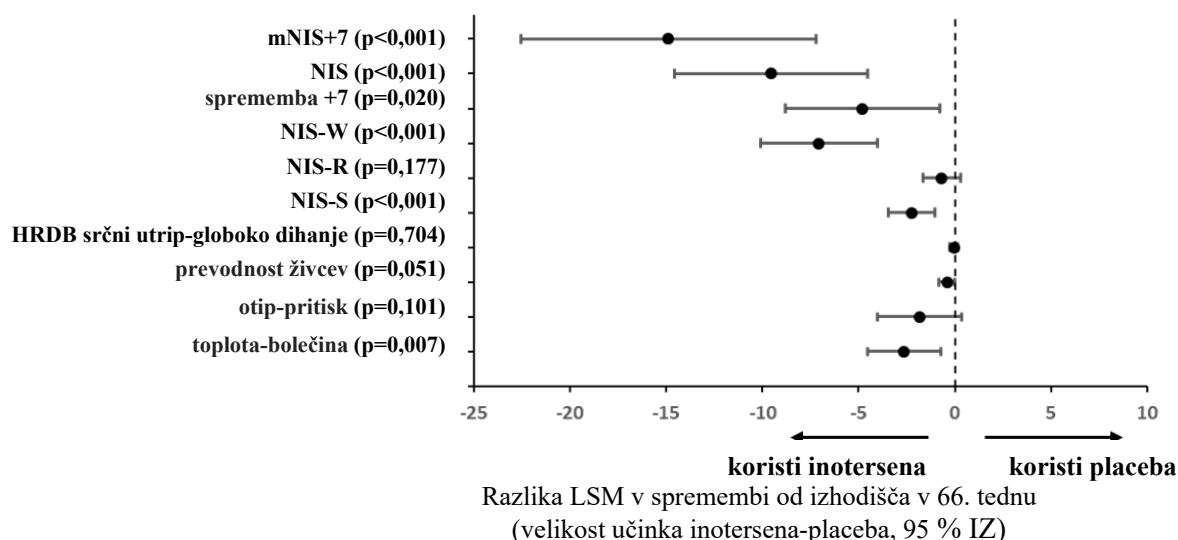
kakovost življenja – diabetična nevropatija (QoL-DN)

standardni odklon (SD)
srednja vrednost najmanjših kvadratov (LSM)

Preglednica 5. Analiza podskupin mNIS+7 in Norfolk QoL-DN

	mNIS+7			Norfolk QoL-DN		
		Sprememba glede na izhodišče (inotersen – placebo)			Sprememba glede na izhodišče (inotersen – placebo)	
Podskupina	n (placebo, inotersen)	Razlika LSM (SE)	Vrednost P	n (placebo, inotersen)	Razlika LSM (SE)	Vrednost P
66. teden						
V30M	32,58	13,52 (3,795)	p < 0,001	32,58	-8,14 (3,998)	p = 0,042
Ne-V30	28,54	-19,06 (5,334)	p < 0,001	27,53	-9,87 (4,666)	p = 0,034
Bolezen v I. stadiju	39,74	-12,13 (3,838)	P = 0,002	38,73	-8,44 (3,706)	p = 0,023
Bolezen v II. stadiju	21,38	-24,79 (5,601)	p < 0,001	21,38	-11,23 (5,271)	p = 0,033
Predhodna uporaba stabilizatorjev	33,61	-18,04 (4,591)	p < 0,001	32,60	-9,26 (4,060)	p = 0,022
Predhodno nezdravljeni	27, 51	-14,87 (4,377)	p < 0,001	27, 51	-10,21 (4,659)	p = 0,028
Skupina CM-EhoKG	33,75	-14,94 (4,083)	p < 0,001	33,75	-7,47 (4,075)	p = 0,067
Skupina brez CM-EhoKG	27,37	-18,79 (5,197)	p < 0,001	26,36	-11,67 (4,213)	p = 0,006

Slika 2. Razlika v spremembi od izhodišča srednje vrednosti najmanjših kvadratov (LSM) med zdravljenimi skupinami v mNIS+7 in komponentah



srednja vrednost najmanjših kvadratov (LSM)
kakovost življenja – diabetična nevropatija (QoL-DN)
modificiran rezultat za oceno nevropatske prizadetosti (mNIS)
NIS-W – podocena za oslabelost
NIS-R – podocena za reflekse pri iztegu mišice
NIS-S – podocena za klinične zaznave

srčni utrip med globokim dihanjem (HRDB)

Analiza odziva mNIS+7 z uporabo mejnih vrednosti povečanja glede na izhodiščno vrednost, ki se gibljejo med 0 točkami in 30 točkami (uporaba skupine bolnikov za analizo varnosti), je pokazala, da je imela skupina z inotersenom približno dvakrat višjo stopnjo odziva kot skupina s placebom pri vsakem testiranem pragu, kar kaže doslednost odziva. Odziven bolnik je bil opredeljen kot preskušanelec s spremembo od izhodiščne vrednosti, ki je bila enaka mejni vrednosti ali manjša. Bolniki, ki so prežgodaj prekinil zdravljenje ne glede na vzrok, ali bolniki, za katere ni podatkov za 66. teden, se štejejo kot bolniki, ki se niso odzvali. Statistična pomembnost v korist inotersena je bila dokazana pri vseh pragovih, ki presegajo spremembo za 0 točk.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Tegsedo za vse podskupine pediatrične populacije s transtiretinsko amiloidozo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po subkutani aplikaciji se inotersen hitro absorbira v sistemski obtok v odvisnosti od odmerka, pri čemer je srednji čas do najvišje koncentracije inotersena v plazmi (C_{max}) navadno od 2 do 4 ure.

Porazdelitev

Inotersen se močno veže na beljakovine v človeški plazmi (> 94 %) in vezani delež je neodvisen od koncentracije. Navidezni volumen porazdelitve inotersena v stanju dinamičnega ravnovesja je 293 litrov pri bolnikih s hATTR. Velik volumen porazdelitve nakazuje, da se inotersen po subkutanem dajanju obsežno porazdeli v tkiva.

Biotransformacija

Inotersen ni substrat za presnovo, ki poteka prek citokroma CYP450. V tkivih se presnavlja z endonukleazami, pri čemer se oblikujejo krajši neaktivni oligonukleotidi, ki so substrati za dodatno presnovo z eksonukleazami. Prevladujoča komponenta v obtoku je nespremenjen inotersen.

Izločanje

Izločanje inotersena poteka s presnovo v tkivih in izločanje z urinom. S človeškim urinom se izločajo inotersen in njegovi krajši oligonukleotidni presnovki. 24 ur po odmerku je v urinu prisotno manj kot 1 % izhodiščne učinkovine. Po subkutani uporabi je razpolovni čas izločanja inotersena približno 1 mesec.

Posebne skupine bolnikov

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize starost, telesna masa, spol in rasa nimajo klinično pomembnega učinka na izpostavljenost inotersenu. Dokončne ocene so bile v nekaterih primerih omejene, ker so bili kovariati omejeni s skupnimi nizkimi števili.

Starejši bolniki

Med starejšimi bolniki in drugimi odraslimi niso opazili nobenih splošnih razlik v farmakokinetiki.

Okvara ledvic

Populacijska farmakokinetična analiza kaže, da blaga ali zmerna okvara ledvic nima klinično pomembnega vpliva na sistemsko izpostavljenost inotersenu. Podatki o bolnikih s hudo okvaro ledvic niso na voljo.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter niso preučili farmakokinetike inotersena. Jetrna presnova ni glavna pot očistka inotersena, inotersen ni substrat za oksidacijo s citokromom CYP450 in v vseh tkivih, kamor se porazdeli, ga večinoma presnavljajo nukleaze. Zato se farmakokinetika pri blagi do zmerni okvari jeter ne bi smela spremeniti.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikologija

V študijah toksičnosti kroničnega odmerjanja pri miših, podganah in opicah so opazili zmanjšano število trombocitov pri vrednosti AUC, ki ustreza od 1,4- do 2-kratni vrednosti AUC pri ljudeh, doseženi s priporočenim terapevtskim odmerkom inotersena. Pri posameznih opicah so opazili hudo zmanjšanje števila trombocitov v povezavi s povečanjem krvavitev ali nastajanja podplutb. Število trombocitov se je ob prekinitvi zdravljenja vrnilo v normalno območje, vendar se je po ponovnem odmerjanju inotersena zmanjšalo na še nižje vrednosti. To kaže mehanizem z imunološko povezavo.

Pri različnih vrstah celic v več organih vseh preskušanih živalskih vrst, vključno z monociti/makrofagi, proksimalnim epitelijem ledvičnih tubulov, Kupfferjevimi celicami v jetrih in histiocitnimi celičnimi infiltrati v bezgavkah in na mestih injiciranja, so opazili obsežen in persistenten privzem inotersena. Kopičenje inotersena v ledvicah je bilo pri podganah povezano s proteinurijo pri 13,4-krat višji vrednosti AUC, kot bi jo pri ljudeh dosegli s priporočenim terapevtskim odmerkom inotersena. Poleg tega so pri miših in podganah opazili zmanjšano maso timusa zaradi znižanih ravni limfocitov. Pri opicah so v več organih opazili perivaskularno infiltracijo limfohistiocitnih celic. Te provnetne spremembe v organih so opazili pri od 1,4- do 6,6-krat višjih vrednostih AUC, kot bi jih pri ljudeh dosegli s priporočenim terapevtskim odmerkom, pri vseh preskušanih živalskih vrstah in spremljale so jih povišane ravni različnih plazemskih citokinov/kemokinov.

Genotoksičnost/karcinogenost

Inotersen ni pokazal genotoksičnega potenciala *in vitro* in *vivo* ter ni bil kancerogen pri transgenskih miših rasH2.

Subkutano dajanje inotersena podganam Sprague-Dawley v odmerkih 0,5, 2 in 6 mg/kg/teden, ki je trajalo do 94 tednov, je pri odmerkih 2 in 6 mg/kg/teden povzročilo z odmerkom povezano incidenco subkutanega pleomorfnega fibrosarkoma in subkutanega fibrosarkoma (monomorfni tip) na mestu injiciranja ali območjih mesta injiciranja. Pomembnost teh odkritij za ljudi naj bi bila majhna.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Inotersen pri odmerku, ki je ustrezal približno 3-kratnemu največjemu priporočenemu odmerku za ljudi, ni pokazal nobenih učinkov na plodnost, embrio-fetalni ali postnatalni razvoj pri miših in kuncih. Prehajanje inotersena v materino mleko je bilo pri miših majhno. Inotersen pri miših in kuncih ni farmakološko aktiven, zato so v teh raziskavah lahko ugotovili samo učinke, povezane s kemijo inotersena. Toda tudi pri uporabi analoga inotersena, specifičnega za miši, ki je bil povezan s ~60-odstotnim zaviranjem (individualno tudi do 90-odstotnim zmanjšanjem) izražanja mRNK za TTR ni bilo mogoče opaziti učinkov na embrio-fetalni razvoj pri miših.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

voda za injekcije

klorovodikova kislina (za prilagoditev vrednosti pH)

natrijev hidroksid (za prilagoditev vrednosti pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

Zdravilo Tegsedi se lahko shranjuje zunaj hladilnika do 6 tednov, če je temperatura nižja od 30 °C. Če se ne uporabi v 6 tednih, ga je treba zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1,5 ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi iz prosojnega stekla tipa 1.

Podstavek s pokrovom, ki se odtrga.

Pakiranja z 1 ali 4 napolnjenimi injekcijskimi brizgami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Tegsedi je treba pred uporabo vizualno pregledati. Raztopina mora biti bistra in brezbarvna do blede rumena. Raztopine, ki je motna ali vsebuje vidne delce, se ne sme injicirati.

Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo se sme uporabiti samo enkrat, nato jo je treba zavreči v posodo za odlaganje ostrih odpadkov.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1296/001

EU/1/18/1296/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6. julij 2018

Datum zadnjega podaljšanja: 24. marec 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Tegsedi na trg v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnih gradiv, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v vseh državah članicah, v katerih se trži zdravilo Tegsedi, zagotoviti, da bodo vsi bolniki, za katere se pričakuje, da bodo uporabljali to zdravilo, prejeli opozorilno kartico za bolnika (v velikosti denarnice), katere namen je preprečevanje in/ali zmanjševanje pomembnih ugotovljenih tveganj za trombocitopenijo, glomerulonefritis, hepatotoksičnost, pomembnega možnega tveganja za očesno toksičnost zaradi pomanjkanja vitamina A in zavrnitve presadka jeter, ter opozoriti bolnike:

- da morajo ves čas zdravljenja in do 8 tednov po prekinitvi zdravljenja imeti to kartico pri sebi;
- na seznam znakov in simptomov trombocitopenije, glomerulonefritisa, hepatotoksičnosti, očesne toksičnosti zaradi pomanjkanja vitamina A in zavrnitve presadka jeter in poudariti, da so ti znaki in simptomi lahko hudi ali življenje ogrožajoči, ter bolnikom svetovati, naj v primeru pojava

teh znakov ali simptomov takoj pokličejo zdravnika ali obiščejo ambulantno za nujno medicinsko pomoč;

- da morajo opraviti vse preiskave krvi in urina, na katere jih napoti zdravnik;
- da morajo na vsak obisk pri zdravniku prinesiti seznam vseh drugih zdravil, ki jih uporabljajo.

Poleg poziva za vnos kontaktnih podatkov bolnikovega zdravnika, in poziva za poročanje, mora kartica za bolnika:

- opozoriti zdravstvene delavce, da bolnik jemlje zdravilo Tegsedi, vsebovati njegove indikacije in ključna varnostna tveganja;
- svetovati zdravstvenim delavcem, da je treba zaradi tveganja za trombocitopenijo in glomerulonefritis pri bolnikih spremljati število trombocitov vsaj vsaka 2 tedna med celotnim trajanjem zdravljenja z inotersenom ter razmerje med beljakovinami in kreatininom v urinu ter ocenjeno hitrost glomerulne filtracije vsaj vsake 3 mesece oziroma pogosteje v skladu s kliničnimi indikacijami glede na anamnezo kronične bolezni ledvic in/ali ledvične amiloidoze;
- svetovati zdravstvenim delavcem, da je treba, če se število trombocitov zmanjša pod $25 \times 10^9/l$, zdravljenje z zdravilom Tegsedi trajno prekiniti in da se v takem primeru svetuje zdravljenje s kortikosteroidi;
- svetovati zdravstvenim delavcem, da je treba spremljati število trombocitov, UPCR in eGFR še 8 tednov po prekinitvi zdravljenja;
- svetovati zdravstvenim delavcem, da je treba, če se potrdi glomerulonefritis, zdravljenje z zdravilom Tegsedi trajno prekiniti in razmisliti o zgodnji uvedbi zdravljenja z imunosupresivnimi zdravili;
- svetovati zdravstvenim delavcem, da je zdravilo Tegsedi kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Tegsedi je treba oceniti delovanje jeter. Takojšnjo klinično oceno in teste delovanja jeter je treba opraviti pri bolnikih, ki poročajo o simptomih, ki bi lahko kazali na okvaro jeter, po možnosti v 72 urah. Razmisliti je treba o prekinitvi odmerjanja, dokler nista opravljeni klinična ocena in ocena delovanja jeter;
- svetovati zdravstvenim delavcem, da je v primeru okvare jeter, ki jo je povzročilo zdravilo, potrebna trajna ukinitvev zdravila Tegsedi;
- svetovati zdravstvenim delavcem, da je treba izmeriti vrednosti jetrnih encimov 4 mesece po začetku zdravljenja z zdravilom Tegsedi in nato enkrat letno oziroma pogosteje v skladu s kliničnimi indikacijami, da bi se odkrili primere okvare jeter. Bolnike s predhodno presaditvijo jeter je treba spremljati glede znakov in simptomov zavrnitve presadka med zdravljenjem z zdravilom Tegsedi. Pri teh bolnikih je treba enkrat mesečno opraviti preiskave delovanja jeter;
- opozoriti zdravstvene delavce, da je v primeru, ko se pri bolnikih pojavijo očesni simptomi, značilni za pomanjkanje vitamina A, priporočljiva napotitev na oftalmološki pregled;
- svetovati zdravstvenim delavcem, da je treba pri bolnikih, pri katerih med zdravljenjem pride do zavrnitve presadka jeter, razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tegsedi.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KARTONASTA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Tegsedi 284 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
inotersen

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml vsebuje 189 mg inotersena (v obliki natrijevega inotersenata).
Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 284 mg inotersena (kot natrijev inotersenat) v 1,5 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: klorovodikovo kislino, natrijev hidroksid, vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga
4 napolnjene injekcijske brizge

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba
samo za enkratno uporabo
Tukaj dvignite in s potegom odprite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Ko se zdravilo preda bolniku, se lahko shrani za 6 tednov pod 30 °C. Če se zdravila v tem času ne uporabi, ga je treba zavreči.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Tegsedi

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA PRETISNIH OMOTIH ALI TRAKOVIH

POKROV PODSTAVKA, KI SE ODTRGA

1. IME ZDRAVILA

Tegsedi 284 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
inotersen

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Akcea Therapeutics

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

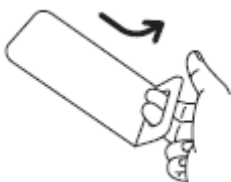
EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Subkutana uporaba



1. Prepognite in odtrgajte



2. Odprite s potegom

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Tegsedi 284 mg, injekcija
inotersen
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1,5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Tegsedi 284 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi inotersen

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tegsedi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Tegsedi
3. Kako uporabljati zdravilo Tegsedi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tegsedi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tegsedi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Tegsedi vsebuje učinkovino inotersen. Inotersen se uporablja za zdravljenje odraslih z dedno transtiretinsko amiloidozo. Dedna transtiretinska amiloidoza je genska bolezen, ki povzroča kopičenje majhnih vlaken beljakovine transtiretin v telesnih organih in s tem onemogoča njihovo pravilno delovanje. Zdravilo Tegsedi se uporablja, kadar bolezen povzroča simptome polinevropatije (poškodbe živcev).

Inotersen je vrsta zdravila, ki se imenuje protismerni oligonukleotidni zaviralec. Deluje z zaviranjem proizvodnje transtiretina v jetrih ter tako zmanjša tveganje, da bi se vlakna transtiretina nalagala v telesnih organih in povzročala simptome.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Tegsedi

Ne uporabljajte zdravila Tegsedi:

- če ste alergični na inotersen ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če preiskave kažejo, da imate izjemno nizko število trombocitov – krvnih celic, ki se zlepijo skupaj in pomagajo pri strjevanju krvi;
- če preiskave delovanja ledvic ali beljakovin v urinu kažejo znake hudih težav z ledvicami;
- če imate zelo zmanjšano delovanje jeter (okvaro jeter).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden se začnete zdraviti z zdravilom Tegsedi, bo zdravnik opravil preiskave krvnih celic, delovanja jeter, delovanja ledvic, ravni vitamina A in ravni beljakovin v vašem urinu. Morda boste opravili tudi test nosečnosti, da bi se prepričali, da niste noseči. Če vam zdravnik ne bo izrecno svetoval drugače, se boste z zdravilom Tegsedi zdravili samo, če bodo rezultati vsega naštetega na sprejemljivi ravni in rezultat testa nosečnosti negativen. Zdravnik bo med zdravljenjem redno ponavljal te preiskave. Pomembno je, da se redne preiskave krvi in urina pri vas opravljajo ves čas jemanja zdravila Tegsedi.

Trombocitopenija

Zdravilo Tegsedi lahko zmanjša število krvnih celic, odgovornih za strjevanje krvi (trombociti), kar lahko povzroči trombocitopenijo, kadar koli med zdravljenjem z zdravilom Tegsedi (glejte poglavje 4). Če nimate dovolj trombocitov (kot je značilno za trombocitopenijo), se vaša kri morda ne bo strjevala dovolj hitro, da bi ustavila krvavitve. To lahko povzroči nastajanje podplutb in druge resnejše težave, kot so pretirana krvavitev in notranje krvavitve. Zdravnik bo preveril vašo raven trombocitov pred zdravljenjem z zdravilom Tegsedi, in preverjanje redno ponavljal med celotnim trajanjem zdravljenja. Zaradi tveganja za resno krvavitev, ki je lahko posledica majhnega števila trombocitov, je pomembno, da se te redne preiskave krvi pri vas opravljajo ves čas jemanja zdravila Tegsedi. Če prenehate jemati zdravilo Tegsedi, je treba ravni v krvi preveriti 8 tednov po prekinitvi zdravljenja.

Če imate nepojasnjene podplutbe ali drobne rdeče kožne izpuščaje (imenujejo se petehije), ureznine, ki ne prenehajo krvaveti ali se iz njih izloča tekočina, krvavitev iz dlesni ali nosu, kri v urinu ali blatu ali krvavitev v očesno beločnico, morate nemudoma obiskati zdravnika. Če imate tog vrat ali nenavadne in hude glavobole, potrebujete takojšnjo zdravniško pomoč, ker lahko te simptome povzroči krvavitev v možganih.

Glomerulonefritis/težave z ledvicami

Glomerulonefritis je bolezen ledvic, pri kateri ledvice ne delujejo pravilno zaradi vnetja in poškodbe. Ta bolezen se je razvila pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili z inotersenom. Simptomi glomerulonefritisa so penjenje urina, rožnato ali rjavo obarvan urin, kri v urinu in manjša količina urina kot običajno.

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli inotersen, je prišlo tudi do poslabšanja delovanja ledvic, ne da bi se pojavil glomerulonefritis.

Zdravnik bo preveril delovanje vaših ledvic pred zdravljenjem z zdravilom Tegsedi in preverjanje redno ponavljal med zdravljenjem. Zaradi tveganja za težave z ledvicami je pomembno, da se te redne preiskave krvi pri vas opravljajo ves čas jemanja zdravila Tegsedi. Če prenehate jemati zdravilo Tegsedi, je treba delovanje ledvic preveriti 8 tednov po prekinitvi zdravljenja. Če se pri vas razvije glomerulonefritis, bo zdravnik poskrbel za zdravljenje.

Pomanjkanje vitamina A

Zdravilo Tegsedi lahko zniža ravni vitamina A v telesu (ki se imenuje tudi retinol). Zdravnik bo izmeril ravni tega vitamina in če so že nizke, je to treba popraviti in odpraviti morebitne simptome, preden se začnete zdraviti z zdravilom Tegsedi. Simptomi nizkih ravni vitamina A vključujejo:

- suhe oči, slab vid, poslabšanje nočnega vida, meglen oz. nejasen vid.

Če imate med uporabo zdravila Tegsedi težave z vidom ali kakšne druge težave z očmi, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik vas bo po potrebi napotil na pregled pri specialistu za oči.

Zdravnik vam bo naročil, da morate med zdravljenjem z zdravilom Tegsedi vsak dan jemati dopolnilo vitamina A.

Tako prevelike kot premajhne ravni vitamina A lahko škodujejo razvoju nerojenega otroka. Zato morajo ženske v rodni dobi pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tegsedi izključiti nosečnost in uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje »Nosečnost in dojenje« spodaj).

Če nameravate zanositi, morate prenehati jemati inotersen ter dodatke vitamina A ter se prepričati, da so se ravni vitamina A vrnile na normalno raven, preden poskusite zanositi.

Če nenačrtovano zanosite, morate prenehati jemati inotersen. Zaradi dolgotrajnega delovanja zdravila Tegsedi lahko zmanjšane ravni vitamina A vztrajajo. Ni znano, ali nadaljevanje z uporabo dodatka vitamina A v dnevni količini 3000 i.e. škoduje nerojenemu otroku v prvem trimesečju nosečnosti, vendar tega odmerka ne smete preseči. Če se vrednosti vitamina A niso vrnile na normalne ravni,

morate v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti znova začeti uporabljati dodatek z vitaminom A, zaradi tveganja za pomanjkanje vitamina A v tretjem trimesečju.

Okvare jeter in spremljanje

Zdravilo Tegsedi lahko povzroči resne težave z jetri. Preden boste začeli jemati inotersen, boste morali opraviti preiskave krvi, s katerimi bodo preverili, ali vaša jetra pravilno delujejo. Med jemanjem tega zdravila boste morali redno opravljati te preiskave krvi. Pomembno je, da se te redne preiskave krvi pri vas opravljajo ves čas jemanja zdravila Tegsedi.

Zavrnitev presajenih jeter

Če imate presajena jetra, se pred uporabo zdravila Tegsedi posvetujte z zdravnikom. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tegsedi, so poročali o primerih zavrnitve presajenih jeter. Zato vas bo zdravnik redno spremljal med zdravljenjem z zdravilom Tegsedi.

Otroci in mladostniki

Zdravila Tegsedi se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Tegsedi

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo. Pomembno je, da zdravniku poveste, če se že zdravite s čimer koli od naslednjega:

- zdravila, ki preprečujejo krvne strdke ali zmanjšajo število trombocitov v krvi, npr. acetilsalicilna kislina, heparin, varfarin, klopidoogrel, rivaroksaban in dabigatran;
- katera koli zdravila, ki lahko spremenijo delovanje ledvic ali poškodujejo ledvice, npr. sulfonamidi (uporabljajo se kot protibakterijske učinkovine), anilidi (uporabljajo se za zdravljenje zvišane telesne temperature in bolečin), antagonisti aldosterona (uporabljajo se kot diuretiki) ter naravni alkaloidi opija in drugi opiodi (uporabljajo se za lajšanje bolečin).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Ženske v rodni dobi

Zdravilo Tegsedi bo v vašem telesu zmanjšalo raven vitamina A, ki je pomemben za normalen razvoj ploda med nosečnostjo. Ni znano, ali uporaba dodatkov vitamina A lahko zmanjša tveganje za pomanjkanje vitamina A, ki lahko prizadene vašega nerojenega otroka (glejte poglavje »Opozorila in previdnostni ukrepi« zgoraj). Če ste ženska v rodni dobi, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo, pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tegsedi pa je treba izključiti nosečnost.

Nosečnost

Če ste noseči, ne smete uporabljati zdravila Tegsedi, razen če vam to izrecno svetuje zdravnik.

Dojenje

Inotersen lahko prehaja v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Morate se posvetovati z zdravnikom o tem, ali boste prenehali dojit ali prenehali uporabljati zdravilo Tegsedi.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni bilo videti, da bi uporaba zdravila Tegsedi vplivala na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

Zdravilo Tegsedi vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 1,5 ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Tegsedi

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek zdravila Tegsedi je en 284-mg odmerek inotersena.

Odmerke je treba dajati enkrat tedensko. Vse nadaljnje odmerke je treba injicirati enkrat tedensko, vsak teden na isti dan.

Pot in način uporabe

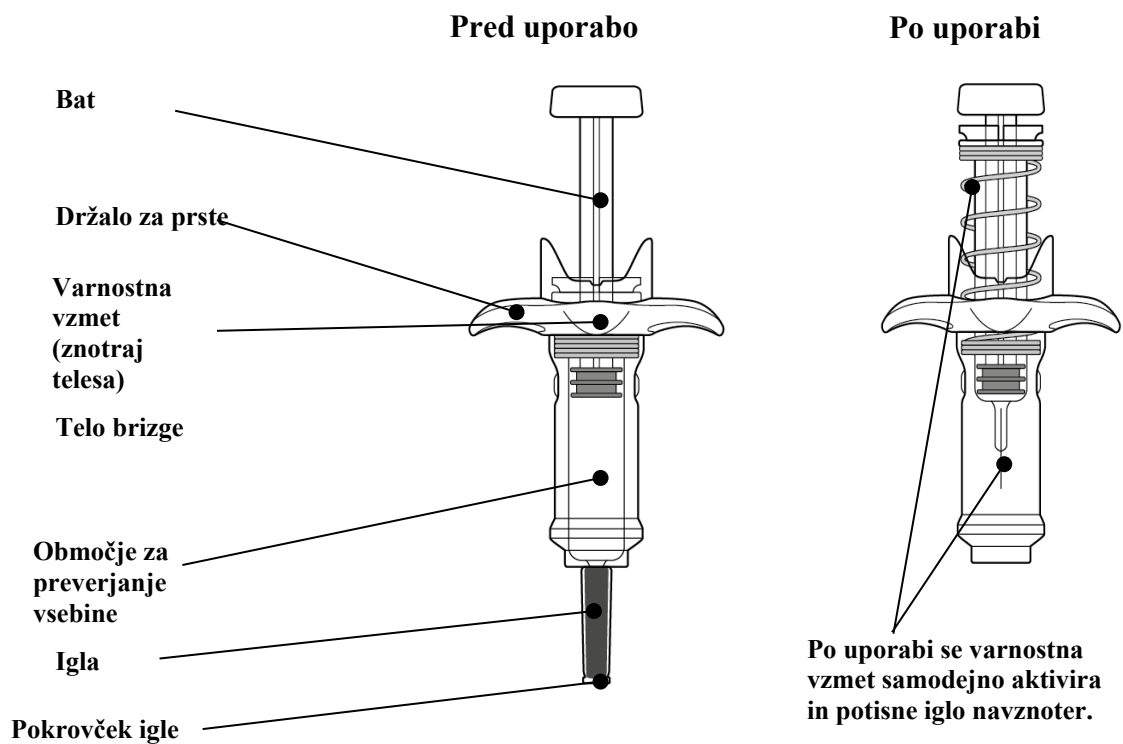
Zdravilo Tegsedi je namenjeno samo za injiciranje pod kožo (subkutana uporaba).

Navodilo za uporabo

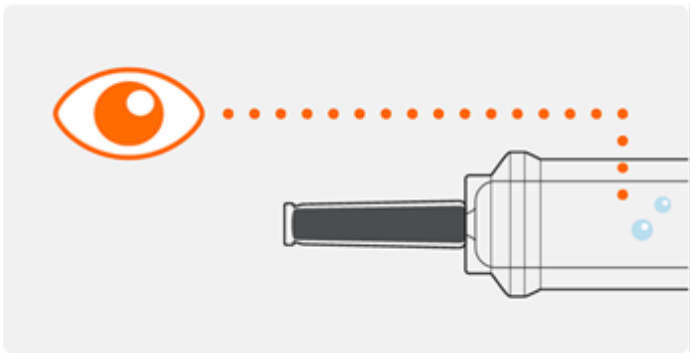
Preden uporabite napolnjeno injekcijsko brizgo, mora zdravnik vam ali vašemu negovalcu pokazati, kako se brizgo pravilno uporablja. Če imate vi ali vaš negovalec dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Preden začnete uporabljati napolnjeno injekcijsko brizgo in vsakič, ko prejmete ponoven recept, preberite navodilo za uporabo. Morda bodo na voljo nove informacije.

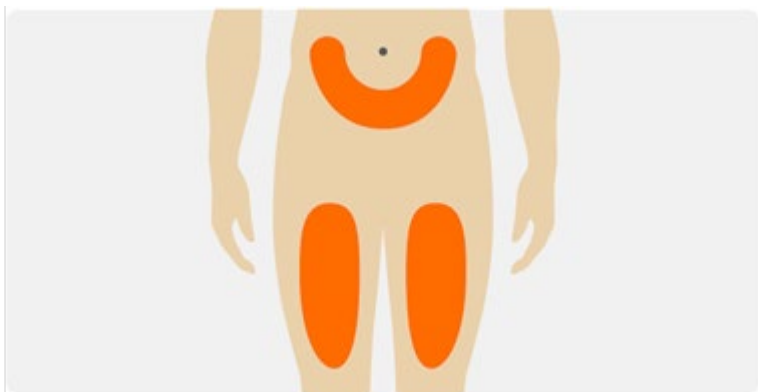
Pregled sestavnih delov



Vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje en odmerek in je samo za enkratno uporabo.

OPOZORILA	
Ne odstranite pokrovčka igle, dokler ne dosežete 6. koraka teh navodil in ste pripravljeni injicirati zdravilo Tegsedī. Brizge ne delite z nikomer drugim in ne uporabite je ponovno. Napolnjene injekcijske brizge ne uporabite, če pade na trdo površino ali je poškodovana. Napolnjene injekcijske brizge ne zamrznete. Če se zgodi kaj od naštetega, zavrzite napolnjeno injekcijsko brizgo v vsebnik za ostre predmete (odporen proti vbodom), in uporabite novo napolnjeno injekcijsko brizgo.	
PRIPRAVA	
1. Pripravite potrebščine	
- 1 napolnjena injekcijska brizga iz hladilnika - 1 alkoholni robček (ni priložen) - 1 blazinica iz gaze ali vate (ni priložena) - 1 posoda, odporna proti vbodom (ni priložena) Zdravila ne injicirajte, dokler nimate pripravljenih naštetih predmetov.	
2. Pripravite se na uporabo napolnjene injekcijske brizge	
• Vzemite plastični podstavek iz škatle in preverite rok uporabnosti. Zdravila ne uporabite, če je rok uporabnosti potekel. • Pred injiciranjem počakajte 30 minut, da napolnjena injekcijska brizga doseže sobno temperaturo (od 20 do 25 °C). Napolnjene injekcijske brizge ne segrevajte na noben drug način. Ne smete je na primer segreti v mikrovalovni pečici, vroči vodi ali v bližini drugih virov toplote. • Napolnjeno injekcijsko brizgo vzemite s podstavka tako, da primete telo brizge. Ne premikajte bata.	
3. Preverite zdravilo v napolnjeni injekcijski brizgi	
	V območju za preverjanje vsebine preverite, ali je raztopina bistra in brezbarvna ali blede rumena. Prisotnost zračnih mehurčkov v raztopini je normalna. Glede tega vam ni treba storiti ničesar. Raztopine ne uporabite, če je videti motna, ima drugačno barvo ali vsebuje delce. Če je raztopina motna, ima drugačno barvo ali vsebuje delce, zavrzite napolnjeno injekcijsko brizgo v vsebnik za ostre predmete in uporabite novo napolnjeno injekcijsko brizgo.

4. Izberite mesto injiciranja



Izberite mesto injiciranja na trebuhu ali sprednji strani stegna.

Mesto injiciranja je lahko tudi na zunanjem delu nadlakti, če vam zdravilo

Tegsedi daje negovalec.

Zdravila **ne** injicirajte v območje 3 cm okoli popka.

Za vsako injiciranje uporabite **drug** del telesa.

Zdravila **ne** injicirajte na predele, kjer je koža poškodovana, občutljiva, rdeča ali otrdela.

Ne injicirajte v tetovaže, brazgotine ali poškodovano kožo.

Ne injicirajte skozi oblačila.

5. Očistite mesto injiciranja



Umijte si roke z vodo in milom.

S krožnimi gibi očistite mesto injiciranja z alkoholnim robčkom.

Počakajte, da se koža posuši na zraku.

Očiščenega predela se pred injiciranjem ne dotikajte več.

INJICIRANJE

6. Odstranite pokrovček igle



Držite telo napolnjene injekcijske brizge, tako da je igla obrnjena proč od vas.

Odstranite pokrovček igle tako, da ga povlečete naravnost stran. Pokrovčka ne sukajte.

Na koncu igle se lahko pojavi kapljica tekočine. To je normalno.

Ne dotikajte se bata, da ga ne bi nenamerno pritisknili, preden ste pripravljeni za injiciranje.

Pokrovček igle odstranite **šele** tik pred injiciranjem.

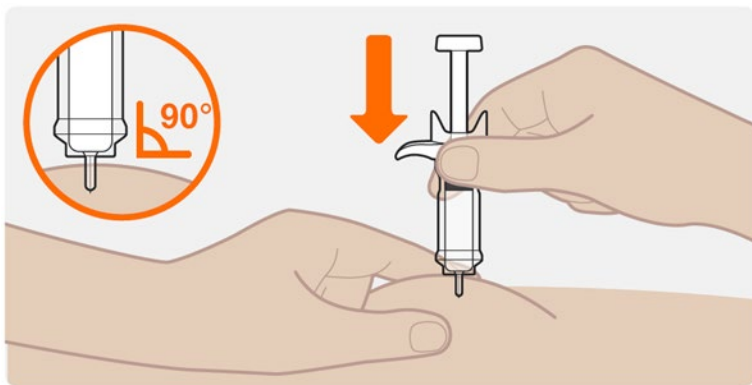
Pokrovčka **ne** odstranite, medtem ko držite napolnjeno injekcijsko brizgo za bat. Vedno držite telo brizge.

Pazite, da se igla **ne** dotakne nobene površine.

Iz napolnjene brizge **ne** skušajte odstraniti zračnih mehurčkov.

Pokrovčka igle **ne** skušajte ponovno natakniti na napolnjeno injekcijsko brizgo.

7. Vstavite iglo v kožo



Napolnjeno injekcijsko brizgo držite v eni roki.

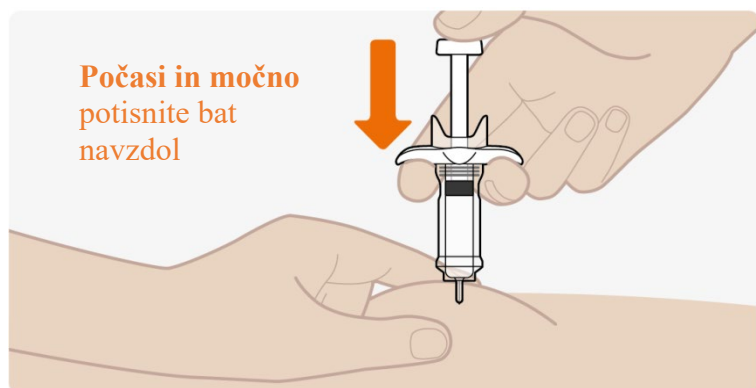
Držite kožo na mestu injiciranja, kot vas je poučil zdravstveni delavec.

Kožo na mestu injiciranja lahko nežno uščipnete ali pa injicirate zdravilo, ne da bi opravili ta korak.

Iglo počasi zabodite na izbrano mesto injiciranja pod kotom 90°, dokler ni vstavljena v celoti.

Pri tem **ne** držite bata napolnjene injekcijske brizge in ne pritiskajte bata, da bi vstavili iglo.

8. Začnite injiciranje



Počasi in močno potisnite bat do konca navzdol, da se injicira celotni odmerek zdravila. Med injiciranjem zdravila pazite, da igla ostane popolnoma vstavljena na mesto injiciranja.

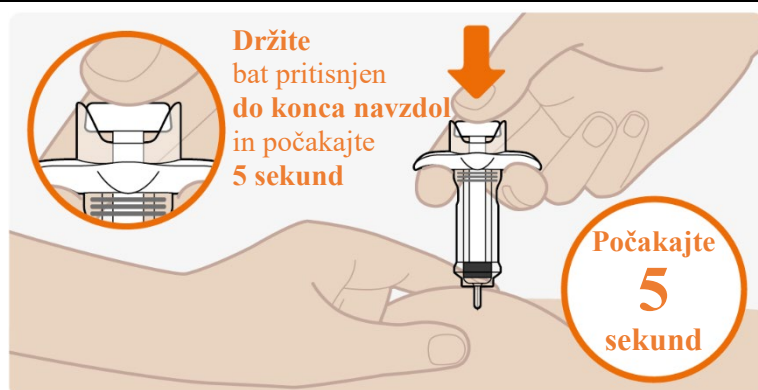
Pomembno je, da pritisnete bat do konca navzdol.

Ko pritisnete bat navzdol, lahko v napolnjeni injekcijski brizgi zaslišite klik. To je normalno, vendar **ne** pomeni, da je injiciranje končano.

Ko je bat že blizu konca brizge, je lahko na občutek bolj tog. Takrat morate uporabiti nekoliko močnejši pritisk, da ga zagotovo pritisnete do konca.

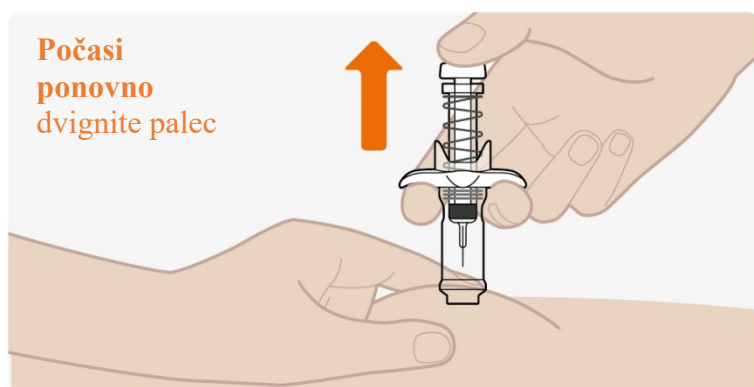
Bata **ne** spustite.

9. Potisnite bat navzdol



Ob koncu injiciranja močno pritisnite bat. Držite ga pritisnjenega do konca navzdol in počakajte **5 sekund**. Če bat prehitro spustite, se morda ne bo injicirala celotna količina zdravila. Ko se bat samodejno začne dvigati, to pomeni, da ste ga pritisnili do konca navzdol. Če se bat ne začne samodejno dvigati, ga ponovno pritisnite navzdol.

10. Dokončajte injiciranje



Počasi dvignite prst, s katerim pritiskate bat, in pustite, da varnostna vzmet samodejno potisne bat navzgor.

Na tej točki mora biti igla umaknjena v notranjost napolnjene injekcijske brizge, varnostni mehanizem pa mora biti viden na zunanji strani bata.

Ko se bat ustavi, je injiciranje končano.

Če se bat ne dvigne sam od sebe, ko ga nehate pritiskati, to pomeni, da se varnostna vzmet ni aktivirala; ponovno pritisnite bat, vendar tokrat močneje.

Bata **ne** skušajte povleči navzgor.

Celotno napolnjeno injekcijsko brizgo dvignite naravnost navzgor.

Ne skušajte ponovno namestiti pokrovčka, ko je igla že umaknjena v notranjost brizge.

Ne drgnite mesta injiciranja.

ODLAGANJE PRIPOMOČKA IN SKRB ZANJ

Uporabljeno napolnjeno injekcijsko brizgo zavržite



Po uporabi zavržite napolnjeno injekcijsko brizgo v vsebnik za ostre predmete. Napolnjene injekcijske brizge ne smete zavreči med navadne gospodinjske odpadke.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Tegsed, kot bi smeli

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom ali pojdite do ambulate za nujno medicinsko pomoč, tudi če nimate nikakršnih simptomov.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Tegsed

Če ste pozabili uporabiti odmerek zdravila Tegsed, morate uporabiti naslednji odmerek čim prej, razen če je naslednji odmerek načrtovan v naslednjih dveh dneh – v tem primeru izpustite pozabljeni odmerek in uporabite naslednjega ob predvidenem času.

Ne uporabite dvojnega odmerka, če ste pozabili uporabiti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Tegsedi

Zdravila Tegsedi ne prenehajte uporabljati, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov, prenehajte uporabljati zdravilo Tegsedi in se nemudoma posvetujte z zdravnikom:

- simptomi, ki bi lahko pomenili glomerulonefritis (pri tej bolezni gre za nepravilno delovanje ledvic), kot so penjenje urina, rožnato ali rjavo obarvan urin, kri v urinu in manjša količina urina kot običajno. Glomerulonefritis je pogost neželeni učinek inotersena (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov);
- simptomi, ki bi lahko nakazovali trombocitopenijo (pri kateri se kri ne strjuje zaradi majhnega števila trombocitov v krvi), kot so nepojasnjene podplutbe ali drobne rdeče kožne lise (imenujejo se petehije), ureznine, ki ne prenehajo krvaveti ali se iz njih izloča tekočina, krvavitev iz dlesni ali nosu, kri v urinu ali blatu ali krvavitev v očesno beločnico. Majhno število trombocitov v krvi je zelo pogost neželeni učinek inotersena (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov);
- simptomi, ki bi lahko nakazovali okvaro jeter, kot so porumenelost oči ali kože, ali temen urin, ki ga lahko spremljajo srbenje kože, bolečina v zgornjem desnem delu trebuha, izguba apetita, krvavitve ali večja dovzetnost za nastajanje podplutb kot normalno, ali občutek utrujenosti.

Če imate tog vrat ali nenavadne in hude glavobole, nemudoma poiščite zdravniško pomoč, ker lahko te simptome povzroči krvavitev v možganih.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšano število rdečih krvnih celic, ki lahko povzroči bledico in šibkost ali zasoplost (anemija)
- glavobol
- bruhanje ali navzea (občutek slabosti)
- zvišanje telesne temperature
- mraženje ali drgetanje
- bolečina, rdečina, srbenje ali podplutbe na mestu injiciranja
- oteklost gležnjev, stopal ali prstov (periferni edem)

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- povečanje števila belih krvnih celic, imenovanih eozinofilci, v krvi (eozinofilija)
- zmanjšan apetit
- občutek omotice ali vrtoglavice, zlasti ob vstajanju (nizek krvni tlak, hipotenzija)
- podplutbe
- nabiranje krvi v tkivih, kar je lahko podobno hudim podplutbam (hematom)
- srbenje
- izpuščaj
- poškodba ledvic, ki povzroči slabo delovanje ali odpoved ledvic
- spremembe rezultatov preiskav krvi in urina (to lahko kaže na okvaro jeter ali ledvic)
- simptomi, podobni gripi, kot so visoka telesna temperatura, bolečine in mraženje (bolezen, podobna gripi)
- oteklina ali sprememba barve kože na mestu injiciranja

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- alergijska reakcija

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tegsedi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, podstavku in napolnjeni brizgi poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Zdravilo Tegsedi se lahko shranjuje zunaj hladilnika do 6 tednov, če je temperatura nižja od 30 °C. Če zdravilo ni shranjeno v hladilniku in se ne uporabi v 6 tednih, ga je treba zavreči.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Tega zdravila ne uporabljajte, če opazite, da je raztopina motna ali vsebuje delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tegsedi

- Učinkovina je inotersen.
- En ml vsebuje 189 mg inotersena (v obliki natrijevega inotersenata). Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 284 mg inotersena (v obliki natrijevega inotersenata) v 1,5 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so voda za injekcije, natrijev hidroksid in klorovodikova kislina (glejte »Zdravilo Tegsedi vsebuje natrij« v poglavju 2).

Izgled zdravila Tegsedi in vsebina pakiranja

Zdravilo Tegsedi je bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (injekciji).

Zdravilo Tegsedi je na voljo v pakiranjih po 1 ali 4 napolnjene injekcijske brizge.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>