

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tegsedi 284 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 284 mg inoterseeni (naatriumi soolana).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik)

Selge, värvitu kuni helekollane lahus (pH 7,5–8,8).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tegsedi on näidustatud I või II staadiumi polüneuropaatia raviks transtüretiiniga seotud päriliku amüloidoosiga täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja seejärel jälgima transtüretiiniga seotud päriliku amüloidoosiga patsientide ravis kogenud arst.

Annustamine

Soovitav annus on 284 mg inoterseeni subkutaanse süstina. Annuseid tuleb manustada üks kord nädalas. Annustamise stabiilsuse tagamiseks tuleb anda patsiendile juhis süstida iga nädal samal päeval.

Annuse kohandamine trombotsüütide arvu vähenemisel

Inoterseeni kasutamist seostatakse trombotsüütide arvu vähenemisega, mis võib põhjustada trombotsütopeeniat. Annust tuleb kohandada olenevalt laborianalüüside väärtustest järgmiselt:

Tabel 1. Soovitused inoterseenravi jälgimiseks ja kohandamiseks trombotsüütide arvu järgi

Trombotsüütide arv ($\times 10^9/l$)	Jälgimissagedus	Annustamine
> 100	Iga 2 nädala järel	Tuleb jätkata annustamist üks kord nädalas.
≥ 75 kuni < 100*	Üks kord nädalas	Annustamissagedust tuleb vähendada 284 mg-ni iga 2 nädala järel
< 75*	Kaks korda nädalas, kuni 3 järjestikust väärtust on üle 75, seejärel jälgimine üks kord	Annustamine tuleb katkestada, kuni 3 järjestikust väärtust on > 100. Ravi uuesti alustamisel

	nädalas.	tuleb annustamissagedust vähendada 284 mg-ni iga 2 nädala järel.
< 50‡†	Kaks korda nädalas, kuni 3 järjestikust väärtust on üle 75, seejärel jälgimine üks kord nädalas. Veritsemise täiendavate riskitegurite korral kaaluda sagedamat jälgimist.	Annustamine tuleb katkestada, kuni 3 järjestikust väärtust on > 100. Ravi uuesti alustamisel tuleb annustamissagedust vähendada 284 mg-ni iga 2 nädala järel. Veritsemise täiendavate riskitegurite korral kaaluda kortikosteroidide kasutamist.
< 25†	Iga päev, kuni 2 järjestikust väärtust on üle 25. Seejärel jälgida kaks korda nädalas, kuni 3 järjestikust väärtust on üle 75. Seejärel jälgimine üks kord nädalas kuni stabiliseerumiseni.	Ravi tuleb lõpetada. Soovitav on kasutada kortikosteroide.

* Kui järgmine test kinnitab algse testi tulemust, tuleb kohandada jälgimissagedust ja annustamist tabelis antud soovitude kohaselt.

‡ Veritsemise täiendavad riskitegurid on muu hulgas vanus > 60 aastat, hüübimisvastaste või trombotsüütidevastaste ravimite kasutamine ja/või suuremate veritsemisjuhtude varasem esinemine

† Trombotsüütide sisalduse languse tagasipööramiseks on patsiendil tungivalt soovitatav saada glükokortikoidravi, välja arvatud, kui kortikosteroidid on vastunäidustatud. Patsientidel, kelle lõpetatakse ravi inoterseeniga trombotsüütide arvu languse tõttu alla $25 \times 10^9/l$, ei tohi ravi uuesti alustada.

Vahelejäänud annused

Kui inoterseeni annus jääb vahele, tuleb järgmine annus manustada niipea kui võimalik, välja arvatud siis, kui järgmine ettenähtud annustamine toimub kahe ööpäeva jooksul, millisel juhul tuleb vahelejäänud annus ära jätta ja järgmine annus manustada ettenähtud ajal.

Eirirühmad

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole annuse korrigeerimine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Inoterseeni ei tohi kasutada patsientidel, kellel on uriinis valgu ja kreatiini suhe (*urine protein to creatinine ratio*, UPCR) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) või hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) < 45 ml/min/1,73 m² (vt lõik 4.3).

Glomerulonefriidi ja võimaliku neerufunktsiooni languse tekkimise riski tõttu tuleb inoterseenravi ajal jälgida UPCR-i ja eGFR-i (vt lõik 4.4). Kui äge glomerulonefriit leiab kinnitust, tuleb kaaluda ravi alatiseks lõpetamist.

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel ei tohi inoterseeni kasutada (vt lõik 4.3).

Maksa siirdamise läbinud patsiendid

Inoterseeni kasutamist maksa siirdamise läbinud patsientidel ei ole hinnatud. Seetõttu on soovitatav siirdatud maksaga patsientidel inoterseeni annustamine lõpetada.

Lapsed

Inoterseeni ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ainult subkutaanne.

Patsient või hooldaja peab tegema esimese süsti nõuetekohaselt kvalifitseeritud tervishoiutöötaja juhendamisel. Patsiendile ja/või hooldajale tuleb anda väljaõpe Tegsedil subkutaanseks manustamiseks.

Süstimiskohad on muu hulgas kõhupiirkond, reie ülaosa või õlavarre välimine piirkond. Soovitatav on süstekohti rotatsiooni alusel vahetada. Õlavarde süstimisel peab süstima teine isik. Vältida tuleb süstimist vöökohta ja muudesse piirkondadesse, mida riided võivad suruda või hõõruda. Tegsedit ei tohi süstida nahahaiguse või vigastuse piirkonda. Tätoveeringute ja armide piirkonda tuleb samuti vältida.

Enne süstimist tuleb süstlil lasta soojeneda toatemperatuurini. See tuleb vähemalt 30 minutit enne kasutamist külmkapist välja võtta. Muid soojendamisviise ei tohi kasutada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Trombotsüütide arv enne ravi $< 100 \times 10^9/l$.

Uriini valgu ja kreatiini suhe (UPCR) enne ravi $\geq 113 \text{ mg/mmol}$ (1 g/g).

Hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Raske maksakahjustus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Trombotsütopeenia

Inoterseeni kasutamist seostatakse trombotsüütide arvu vähenemisega, mis võib põhjustada trombotsütopeeniat (vt lõik 4.8). Ravi ajal inoterseeniga ja 8 nädala jooksul pärast ravi lõppu tuleb jälgida trombotsüütide arvu iga 2 nädala järel. Soovitused jälgimissageduse ja inoterseeni annustamise kohandamiseks on esitatud tabelis 1 (vt lõik 4.2).

Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid kohe oma arstile, kui tekivad ebatavalise või pikaajalise veritsemise tunnused (nt petehhiad, spontaansed verevalumid, sidekestaalune veritsemine, ninaverejooksud), kaela jäikus või ebatüüpiline tugev peavalu.

Eriti ettevaatlik tuleb olla eakate patsientide puhul, patsientide puhul, kes kasutavad tromboosivastaseid ravimeid, trombotsüütide vastaseid ravimeid või ravimeid, mis võivad trombotsüütide arvu vähendada, ning patsientide puhul, kellel on varem esinenud veritsemisnähte (vt lõik 4.5).

Glomerulonefriit / neerufunktsiooni langus

Inoterseeniga ravitud patsientidel on esinenud glomerulonefriiti (vt lõik 4.8). Neerufunktsiooni langust on mitmel patsiendil täheldatud ka ilma glomerulonefriidi nähtudeta (vt lõik 4.8).

UPCR-i ja eGFR-i tuleb jälgida iga 3 kuu järel või sagedamini, kui see on kliiniliselt näidustatud varem esinenud kroonilise neeruhaiguse ja/või neerude amüloidoosi tõttu. UPCR-i ja eGFR-i tuleb jälgida 8 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist. Patsiente, kellel on UPCR kaks korda või rohkem normi ülempiirist kõrgem või eGFR $< 60 \text{ ml/min}$, mida on kinnitatud korduvate analüüsidega ja millele puudub alternatiivne põhjendus, tuleb jälgida iga 4 nädala järel.

Kui eGFR langeb > 30% ja puudub alternatiivne põhjendus, tuleb kaaluda kuni põhjuse edasise hindamiseni inoterseeni annustamise katkestamist.

Kui UPCr ≥ 2 g/g (226 mg/mmol), mida on kinnitatud korduvate analüüsidega, tuleb inoterseeni annustamine katkestada edasise hindamiseni ägeda glomerulonefriidi suhtes. Kui äge glomerulonefriit leiab kinnitust, tuleb inoterseeni kasutamine alaliseks lõpetada. Kui glomerulonefriit on välistatud, võib annustamist kliinilise näidustuse korral pärast neerufunktsiooni paranemist jätkata (vt lõik 4.3).

Glomerulonefriidi diagnoosi kinnitamisel tuleb kaaluda immunosupressiivse ravi varajast alustamist.

Ettevaatlik tuleb olla nefrotoksiliste ravimitega ja teiste ravimitega, mis võivad neerufunktsiooni kahjustada (vt lõik 4.5).

A-vitamiini puudus

Inoterseeni toimemehhanismi tõttu eeldatakse, et inoterseen viib plasma A-vitamiini (retinooli) sisalduse alla normaalse taseme (vt lõik 5.1).

Enne ravi alustamist inoterseeniga tuleb plasma A-vitamiini (retinooli) sisaldus, mis on alla normi alapiiri, korrigeerida ning ravida võimalikke silmadega seotud A-vitamiini puuduse sümptomeid või tunnuseid.

Patsiendid peavad ravi ajal inoterseeniga täiendavalt võtma ööpäevas ligikaudu 3000 RÜ suukaudset A-vitamiini, et vähendada A-vitamiini puudusest põhjustatud silmadel avalduva toksilisuse potentsiaalset ohtu. Patsiendid on soovitatav suunata oftalmoloogilisele hindamisele, kui neil tekivad A-vitamiini puudusest põhjustatud silmadega seotud sümptomid, sealhulgas: hämaras nägemise halvenemine ehk kanapimedus, püsiv silmade kuivus, silmapõletik, sarvkesta põletik või haavandid, sarvkesta paksenemine, sarvkesta perforatsioon.

Raseduse esimese 60 päeva jooksul võib nii liiga kõrge kui ka liiga madal A-vitamiini sisaldus suurendada loote väärarengute tekkeriski. Seetõttu tuleb enne ravi alustamist rasedus välistada ja fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6). Kui naine soovib rasestuda, tuleb lõpetada inoterseeni ja A-vitamiini kasutamine ning jälgida A-vitamiini sisaldust plasmas ja tagada selle normaalse sisalduse taastumine enne eostamist.

Planeerimata rasestumise korral tuleb lõpetada inoterseeni kasutamine. Inoterseeni pika poolväärtusaja tõttu (vt lõik 5.2) võib A-vitamiini puudus tekkida ka pärast ravi lõpetamist. Planeerimata raseduse esimeseks trimestriks ei saa anda soovitusi selle kohta, kas A-vitamiini võtmist tuleks jätkata või see lõpetada. A-vitamiini võtmise jätkamisel ei tohi ööpäevane annus ületada 3000 RÜ ööpäevas, kuna suuremate annuste kohta puuduvad toetavad andmed. Seejärel tuleb teisel ja kolmandal trimestril A-vitamiini võtmist uuesti alustada annuses 3000 RÜ ööpäevas, kui plasma normaalne retinoolisisaldus ei ole veel taastunud, sest kolmandal trimestril suureneb A-vitamiini puuduse risk.

Ei ole teada, kas A-vitamiini võtmisest raseduse ajal piisab A-vitamiini puuduse vältimiseks, kui rase jätkab inoterseeni kasutamist. Kuid raseduse ajal A-vitamiini annuse tõstmine üle 3000 RÜ ööpäevas tõenäoliselt ei korrigeeri plasma retinoolisisaldust inoterseeni toimemehhanismi tõttu ning võib olla emale ja lootele kahjulik.

Maksafunktsiooni jälgimine

Maksakahjustuse juhtude avastamiseks tuleb maksaensüümide aktiivsust määrata 4 kuu möödumisel ravi alustamisest inoterseeniga ja seejärel kord aastas või kliinilise näidustuse korral sagedamini (vt lõik 4.8).

Maksasiiriku äratõuge

Inoterseeni ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud siirdatud maksaga patsientidel (vt lõik 4.2). Inoterseeniga ravitud patsientidel on teatatud maksasiiriku äratõukest. Patsiente tuleb inoterseenravi ajal jälgida äratõukenähtude ja -sümptomite suhtes. Patsientidel, kellel tekib ravi ajal siiriku äratõuge, tuleb kaaluda ravi katkestamist inoterseeniga.

Ettevaatusabinõud enne ravi alustamist inoterseeniga

Enne ravi alustamist Tegsediga tuleb määrata trombotsüütide arv, hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR), uriini valgu ja kreatiini suhe (UPCR) ja maksaensüümide aktiivsus.

Mõnel patsiendil võib esineda pärast ravi alustamist inoterseeniga C-reaktiivse valgu ja trombotsüütide sisalduse ajutine tõus. See reaktsioon kaob tavaliselt pärast mõnepäevast ravi spontaanselt.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ettevaatlik tuleb olla tromboosivastaste ravimite, trombotsüütidevastaste ravimite ja selliste ravimite samaaegsel kasutamisel, mis võivad vähendada trombotsüütide arvu, näiteks atsetüülsalitsüülhape, klopidoogreel, varfariin, hepariin, madalmolekulaarsed hepariinid, Xa-faktori inhibiitorid, nagu rivaroksabaan ja apiksabaan, ja trombiini inhibiitorid, nagu dabigatraan (vt lõik 4.4).

Ettevaatlik tuleb olla nefrotoksiliste ravimite ja muude ravimite kasutamisel, mis võivad kahjustada neerufunktsiooni, näiteks sulfoonamiidid, aldosterooni antagonistid, aniliidid, looduslikud opiumi alkaloid ja muud opioidid (vt lõik 4.4). Kuigi populatsiooni farmakokineetiline analüüs ei näidanud mõningate samaaegselt kasutatavate nefrotoksiliste ravimite kliiniliselt olulist mõju inoterseeni kliirensile ega potentsiaalset toimet neerufunktsioonile, ei ole inoterseeni manustamist koos potentsiaalselt nefrotoksiliste ravimitega süstemaatiliselt hinnatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Inoterseen vähendab A-vitamiini sisaldust vereplasmas, millel on kriitiline tähtsus loote normaalsele arengule. Ei ole teada, kas A-vitamiini lisaks võtmisest piisab lootel esineva riski vähendamiseks (vt lõik 4.4). Seetõttu tuleb enne ravi alustamist inoterseeniga rasedus välistada ja fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Inoterseeni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Tasakaalustamata A-vitamiini sisaldusest tuleneva potentsiaalse teratogeensuse riski tõttu ei tohi inoterseeni kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi inoterseeniga. Fertiilses eas naised peavad ravi ajal inoterseeniga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas inoterseen/metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et inoterseeni metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3). Riski vastsündinutele/ümikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine Tegsediga tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Inoterseeni toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita inoterseenil toimeid meeste ega naiste fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tegsedi ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ravi ajal inoterseeniga kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid seotud reaktsioonidega süstekohal (50,9%). Muud inoterseeni kasutamisel kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid iiveldus (31,3%), aneemia (27,7%), peavalu (23,2%), palavik (19,6%), perifeerne turse (18,8%), külmavärinad (17,9%), oksendamine (15,2%), trombotsütopeenia (13,4%) ja trombotsüütide arvu vähenemine (10,7%).

Kõrvaltoimete kokkuvõtlik tabel

Tabelis 2 on esitatud kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduse järgi, esitades kõige sagedamad kõrvaltoimed eespool. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Peale selle on iga kõrvaltoime esinemissagedus esitatud järgmise liigituse kohaselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$), väga harv ($< 1/10\ 000$).

Tabel 2. Kliinilistes uuringutes esitatud kõrvaltoimete loetelu

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
Vere ja lümfisüsteemi häired	trombotsütopeenia aneemia trombotsüütide arvu vähenemine	eosinofiilia
Ainevahetus- ja toitumishäired		söögiisu langus
Närvisüsteemi häired	peavalu	
Vaskulaarsed häired		ortostaatiline hüpotensioon hüpotensioon hematoom
Seedetrakti häired	oksendamine iiveldus	
Maksa ja sapiteede häired		transaminaaside aktiivsuse tõus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		sügelus lööve
Neerude ja kuseteede häired		glomerulonefriit proteinuuria neerupuudulikkus äge neerukahjustus neerufunktsiooni kahjustus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	palavik külmavärinad reaktsioonid süstekohal perifeerne turse	gripilaadne haigus perifeerne turse süsteekoha värvimuutus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		põrutus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Reaktsioonid süstekohal

Kõige sagedamad nähud olid muu hulgas seotud reaktsioonidega süstekohal (sealhulgas valu, erüteem, sügelus, turse, lööve, kõvastumine, verevalu ja veritsemine süstekohal). Need nähud mööduvad tavaliselt iseenesest või neid saab ravida sümptomaatiliselt.

Trombotsütopeenia

Inoterseeni kasutamist seostatakse trombotsüütide arvu vähenemisega, mis võib põhjustada trombotsütopeeniat. III faasi uuringus NEURO-TTR täheldati 54%-l inoterseeniga ravitud patsientidest ja 13%-l platseeboga ravitud patsientidest trombotsüütide arvu langust alla normaalse taseme ($140 \times 10^9/l$); 23%-l inoterseeniga ravitud patsientidest ja 2%-l platseeboga ravitud patsientidest täheldati langust alla $100 \times 10^9/l$; 10,7%-l inoterseeniga ravitud patsientidest leidis kinnitust trombotsüütide arv $< 75 \times 10^9/l$. Kolmel (3%) patsiendil tekkis trombotsüütide arvu langus $< 25 \times 10^9/l$; ühel neist patsientidest tekkis surmaga lõppenud intrakraniaalne verejooks. Patsiente tuleb jälgida ravi ajal inoterseeniga trombotsütopeenia tekkimise suhtes (vt lõik 4.4).

Glomerulonefriit ja neerufunktsiooni langus

Patsiente tuleb jälgida ravi ajal inoterseeniga proteiinuuria suurenemise ja eGFR-i vähenemise suhtes (vt lõik 4.4).

Immunogeensus

Keskkes II/III faasi uuringus olid 30,4%-l inoterseeniga ravitud patsientidest tekkinud pärast 15-kuulist ravi ravimivastased antikehad. Inoterseeni-vastaste antikehade tekkimisele oli iseloomulik nende hiline tekkimine (mediaanne aeg tekkimiseni > 200 päeva) ja madal tiiter (keskses uuringus oli mediaanne maksimaalne tiiter 284). Ravimivastaste antikehade olemasolu inoterseeni farmakokineetilisi omadusi (C_{max} , AUC või poolväärtusaeg) ega efektiivsust ei mõjutanud, kuid ravimivastaste antikehadega patsientidel oli rohkem reaktsioone süstekohal.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb rakendada toetavat ravi, sealhulgas pidada nõu tervishoiutöötajaga ja jälgida hoolikalt patsiendi kliinilist seisundit.

Trombotsüütide ja neerufunktsiooni analüüse tuleb regulaarselt jälgida.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: ei ole veel omistatud, ATC-kood: **ei ole veel omistatud**

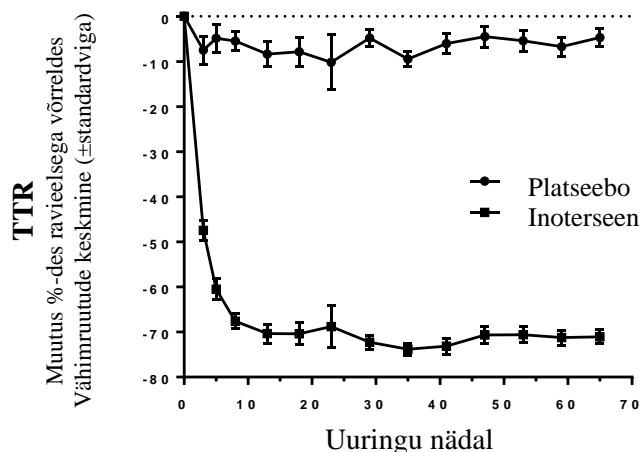
Toimemehhanism

Inoterseen on inimese transtüretiini (TTR) produktsiooni 2'-O-2-metoksüetüül (2'-MOE) fosforotioaat antisens-oligonukleotiid (ASO) inhibiitor. Inoterseeni selektiivne seondumine TTR-i informatsiooni-RNA-ga (mRNA) põhjustab nii muteerunud kui ka metsikut tüüpi (normaalse) TTR-i mRNA lagunemist. Sellega välditakse TTR-valgu sünteesi maksas, mille tulemusena väheneb oluliselt maksast vereringesse eritava muteerunud ja metsikut tüüpi TTR-valgu sisaldus.

TTR on A-vitamiini (retinooli) põhilise kandja, retinooli siduva valk 4 (RBP4), kandjavalg. Seetõttu vähendab plasma TTR-i sisaldus eeldatavalt plasma retinoolisisaldusi alla normi alampiiri.

Farmakodünaamilised toimed

Kesktes uuringus NEURO-TTR täheldati inoterseeni ravirühmas kogu 15-kuulise raviperioodi jooksul TTR-i sisalduste olulist vähenemist vereringes; seerumi TTR-i sisalduste keskmine muutus protsentides oli ravielsega võrreldes 13. nädalalt 65. nädalani 68,41% kuni 74,03% (mediaanne vahemik: 74,64% kuni 78,98%) (joonis 1). Platseeborühmas vähenes seerumi keskmine TTR-i kontsentratsioon 3. nädalaks 8,50% ja jäi siis kogu raviperioodi jooksul üsna konstantseks.



Joonis 1. Seerumi TTR-i sisalduse muutus protsentides ravielsega võrreldes aja jooksul

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Mitmekeskuselises, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus NEURO-TTR osales 172 patsienti, kellel raviti polüneuropaatiaga transtüretiiniga seotud pärilikku amüloidoosi (hATTR-PN). Haigus hATTR-PN on liigitatav 3 staadiumiks: i) I staadiumiga patsiendid ei vaja liikumisel abi, ii) II staadiumiga patsiendid vajavad liikumisel abi ja iii) III staadiumiga patsiendid jäävad ratastooli. Kesktesse uuringusse NEURO-TTR kaasati isikud, kellel oli I ja II staadiumi hATTR-PN ja NIS ≥ 10 ja ≤ 130 . Uuringus hinnati 284 mg inoterseeni manustamist ühe subkutaanse süstina üks kord nädalas 65 ravinädala jooksul. Patsiendid randomiseeriti suhtega 2:1 rühmadesse, kellele manustati kas inoterseeni või platseebot. Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid neuropaatilise kahjustuse muudetud skoori + 7 testi (*modified Neuropathy Impairment Score + 7* mNIS+7) liitskoori ja Norfolk elukvaliteedi (*Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy*, QoL-DN) küsimustiku üldskoori muutus 66. nädalaks ravielsega võrreldes. Patsiendid stratifitseeriti haiguse staadiumi (I või II staadium), TTR-mutatsiooni (V30M või mitte-V30M) ja varasema tafamidise või diflunisaaliga saadud ravi (jah või ei) järgi. Ravielsesed demograafilised ja haiguse andmed on esitatud tabelis 3.

Tabel 3. Ravielsesed demograafilised andmed

	Platseebo (N = 60)	Inoterseen (N = 112)
Vanus (aastates), keskmine (standardhälve)	59,5 (14,05)	59,0 (12,53)
65-aastased ja vanemad, n (%)	26 (43,3)	48 (42,9)
Mehed, n (%)	41 (68,3)	77 (68,8)
mNIS+7, keskmine (standardhälve)	74,75 (39,003)	79,16 (36,958)
Norfolki QoL-DN, keskmine (standardhälve)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Haiguse staadium, n (%)		
I staadium	42 (70,0)	74 (66,1)

II staadium	18 (30,0)	38 (33,9)
TTR-i mutatsioon V30M ¹ , n (%)		
Jah	33 (55,0)	56 (50,0)
Ei	27 (45,0)	56 (50,0)
Varasem ravi tafamidise või diflunisaaliga ¹ , n (%)		
Jah	36 (60,0)	63 (56,3)
Ei	24 (40,0)	49 (43,8)
hATTR-CM ² , n (%)	33 (55,0)	75 (66,4)
Haiguse hATTR-PN kestus ³ (kuudes)		
keskmine (standardhälve)	64,0 (52,34)	63,9 (53,16)
Haiguse hATTR-CM kestus ³ (kuudes)		
keskmine (standardhälve)	34,1 (29,33)	44,7 (58,00)

¹ Kliinilise andmebaasi põhjal

² Määratletud kui kõik patsiendid, kellel on uuringusse kaasamisel diagnoositud kardiomiopaatia transtüretiiniga seotud pärilik amüloidoos (hATTR-CM) või on ehokardiogrammil vasaku vatsakese seina paksus > 1,3 cm, ilma et varem oleks esinenud püsivat hüpertensiooni

³ Aeg sümptomite tekkimisest teadva nõusoleku andmise kuupäevani

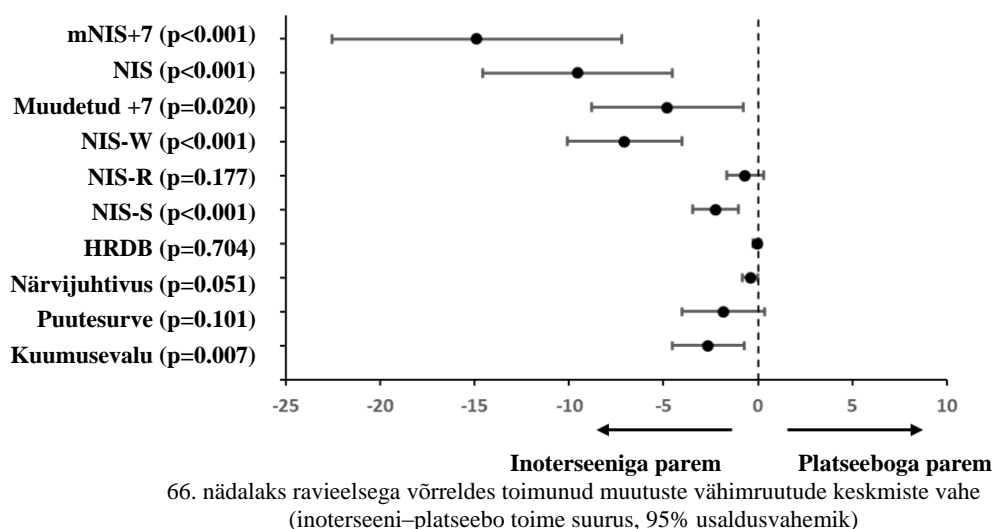
Mõlema esmase tulemusnäitaja (mNIS+7 ja Norfolk'i QoL-DN) muutused ravieelsega võrreldes näitasid inoterseeni statistiliselt olulist kasulikkust 66. nädalaks (tabel 4). Tulemused haiguse mitme iseärasuse põhjal [TTR-i mutatsioon (V30M, mitte-V30M)], haiguse staadium (I, II staadium), varasem ravi tafamidise või diflunisaaliga (jah, ei), hATTR-CM-i olemasolu (jah, ei) 66. nädalaks näitasid statistiliselt olulist kasu mNIS+7 liitskoori põhjal kõigis alarühmades ja Norfolk'i QoL-DN üldskoori põhjal kõigis neis alarühmades peale ühe (CM-ehho kogum; $p = 0,067$) (tabel 5). Tulemused mNIS+7 komponentide osas ja Norfolk'i QoL-DN liitskoori domeenide osas olid esmaste tulemusnäitajate analüüsiga kooskõlas, näidates kasu motoorse, sensoorse ja autonoomse neuropaatia vähendamisel (joonis 2).

Tabel 4. Esmaste tulemusnäitajate mNIS+7 ja Norfolk'i QoL-DN-i analüüs

	mNIS+7		Norfolk'i QoL-DN	
	Platseebo (N = 60)	Inoterseen (N = 112)	Platseebo (N = 60)	Inoterseen (N = 112)
Ravieelne n	60	112	59	111
Keskmine (standardhälve)	74,75 (39,003)	79,16 (36,958)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Muutus 66. nädalaks n	60	112	59	111
Vähimruutude keskmine (standardviga)	25,43 (3,225)	10,54 (2,397)	12,94 (2,840)	4,38 (2,175)
95% usaldusvahemik Vähimruutude keskmiste vahe (Tegsed - platseebo)	19,11, 31,75	5,85, 15,24	7,38, 18,51	0,11, 8,64
95% usaldusvahemik P-väärtus		-14,89 -22,55, -7,22		-8,56 -15,42, -1,71
		< 0,001		0,015

Tabel 5. Esmaste tulemusnäitajate mNIS+7 ja Norfolk'i QoL-DN-i alarühmade analüüs

	mNIS+7			Norfolk'i QoL-DN		
		Muutus ravielsega võrreldes (inoterseen – platseebo)		n (platseebo, inoterseen)	Muutus ravielsega võrreldes (inoterseen – platseebo)	
Alarühm	n (platseebo, inoterseen)	Vähimruutude keskmiste vahe (standardviga)	P-väärtus	n (platseebo, inoterseen)	Vähimruutude keskmiste vahe (standardviga)	P-väärtus
66. nädal						
V30M	32, 58	-13,52 (3,795)	p < 0,001	32, 58	-8,14 (3,998)	p = 0,042
Mitte-V30	28, 54	-19,06 (5,334)	p < 0,001	27, 53	-9,87 (4,666)	p = 0,034
I staadiumi haigus	39, 74	-12,13 (3,838)	p = 0,002	38, 73	-8,44 (3,706)	p = 0,023
II staadiumi haigus	21, 38	-24,79 (5,601)	p < 0,001	21, 38	-11,23 (5,271)	p = 0,033
Stabilisaatorite varasem kasutamine	33, 61	-18,04 (4,591)	p < 0,001	32, 60	-9,26 (4,060)	p = 0,022
Varem ravimata	27, 51	-14,87 (4,377)	p < 0,001	27, 51	-10,21 (4,659)	p = 0,028
CM-ehho kogum	33, 75	-14,94 (4,083)	p < 0,001	33, 75	-7,47 (4,075)	p = 0,067
Mitte-CM-ehho kogum	27, 37	-18,79 (5,197)	p < 0,001	26, 36	-11,67 (4,213)	p = 0,006



Joonis 2. Ravirühmades ravielsega võrreldes toimunud muutuste vahe vähimruutude keskmine mNIS+7 ja selle komponentide osas

Ravivastuse analüüs mNIS+7 põhjal, kasutades läheväärtustena tõuse 0 kuni 30 punkti ravielsega võrreldes (kasutades ohutuse analüüsikogumit), näitas inoterseeni rühmal iga testitud läve puhul ligikaudu 2 korda suuremat ravivastuse esinemissagedust platseebo võrreldes, mis näitas ravivastuse

ühtlust. Ravivastusega uuringus osalejat määratleti kui isikut, kellel tekkis ravieelsega võrreldes muutus, mis võrdus läheväärtusega või oli sellest väiksem. Patsiente, kes olenemata põhjusest ravi katkestasid või kelle kohta 66. nädala andmed puudusid, loeti ravivastuseta patsientideks. Inoterseeni paremuse statistilist olulisust tõestati kõigi läheväärtustega, mis ületasid muutust 0 punkti võrra.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Tegsediga läbi viidud uuringute tulemusi transtüretiiniga seotud amüloidoosiga laste kõikide alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Inoterseen imendub pärast subkutaanset manustamist kiiresti süsteemsesse vereringesse annusest sõltuval viisil, mediaanne aeg inoterseeni maksimaalsete plasmakontsentratsioonide (C_{max}) saavutamiseks on tavaliselt 2 kuni 4 tundi.

Jaotumine

Inoterseen seondub ulatuslikult inimese plasmavalkudega (> 94%) ja seonduv osa ei sõltu ravimi kontsentratsioonist. Inoterseeni jaotusruumala stabiilses olekus on hATTR-iga patsientidel 293 l. Suur jaotusruumala näitab inoterseeni ulatuslikku jaotumist kudedesse pärast subkutaanset manustamist.

Biotransformatsioon

Inoterseen ei ole CYP450 metabolismi substraat ja seda metaboliseerivad kudedes endonukleaasid lühemate inaktiivsete oligonukleotiidide moodustumiseks, mis on substraadid eksonukleaaside toimel toimuvale täiendavale metabolismile. Valdav komponent vereringes on inoterseen muutumatul kujul.

Eritumine

Inoterseen eritub nii kudedes toimuva metabolismi kui ka uriiniga eritumise kaudu. Inimesel erituvad uriiniga inoterseen ja selle lühemad oligonukleotiididest metaboliidid. Läteravimi eritumine uriiniga piirdub vähem kui 1%-ga 24 tunni jooksul pärast annust. Inoterseeni eritumise poolväärtusaeg pärast subkutaanset manustamist on ligikaudu 1 kuu.

Eirühmad

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal vanus, kehakaal, sugu ega rass inoterseeni kontsentratsiooni kliiniliselt oluliselt ei mõjuta. Kindlate hindamistulemuste saamine oli mõnel juhul piiratud, sest väike koguarv piiras ühismuutujate arvu.

Eakad

Teiste täiskasvanute ja eakate patsientide farmakokineetikas üldisi erinevusi ei täheldatud.

Neerufunktsiooni kahjustus

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi kohaselt kerge ja mõõdukas neerukahjustus inoterseeni süsteemset saadavust kliiniliselt olulisel määral ei mõjuta. Raske neerukahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad.

Maksafunktsiooni kahjustus

Inoterseeni farmakokineetikat maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Inoterseeni kliirens ei toimu esmase maksapassaaži kaudu, see ei ole CYP450 oksüdatsiooni substraat ning seda metaboliseerivad laialdaselt nukleaasid kõigis jaotumise sihtkudedes. Seega ei tohiks kerge kuni mõõduka maksakahjustuse korral farmakokineetika muutuda.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogia

Korduvtoksilisuse uuringus hiirte, rottide ja ahvidega, kellel tekkis 1,4- kuni 2-kordne inimesel inoterseeni soovitatava raviannuse manustamisel saavutatav AUC, täheldati trombotsüütide arvu vähenemist. Üksikutel ahvidel täheldati trombotsüütide arvu tugevat langust koos verejooksude või verevalumite suurenemisega. Ravi lõpetamisel taastusid trombotsüütide arvud normaalsel tasemel, kuid inoterseeni manustamise uuesti alustamisel langesid need veel madalamatele tasemetele. See vihjab immunoloogilisele mehhanismile.

Kõikidel testitud loomadel täheldati inoterseeni ulatuslikku ja püsivat omastamist mitme elundi erinevate rakutüüpide poolt, nagu monotsüüdid/makrofaagid, neerutuubulite proksimaalsed epiteelrakud, maksa Kupfferi rakud ja histiotsüütised rakkude infiltraadid lümfisõlmedes ja süsteemsetel. Inoterseeni akumulatsiooniga neerudes kaasnes proteiinuuria rottidel 13,4-kordse inoterseeni soovitatava raviannuse manustamisel inimesel saavutatava AUC korral. Peale selle täheldati hiirtel ja rottidel harkelundi kaalu vähenemist lümfotsüütide vähenemise tõttu. Ahvidel täheldati mitmes elundis perivaskulaarsete rakkude infiltratsiooni lümfohistiotsüütsete rakkudega. Neid proinflammatoorseid muutusi elundites täheldati kõigil testitud loomaliikidel 1,4- kuni 6,6-kordse inimesel inoterseeni soovitatava raviannuse manustamisel saavutatava AUC korral ning nendega kaasnes mitmesuguste plasma tsütokiinide/kemokiinide sisalduse tõus.

Genotoksilisus/kantserogeensus

Inoterseeni ei olnud *in vitro* ja *in vivo* genotoksilist potentsiaali ning see ei olnud kantserogeenne transgeensetele rasH2 hiirtele.

Reproduktsoonitoksilisus

Inoterseen ei mõjutanud hiirte ja küülikute fertiilsust, embrüo-loote arengut ega postnataalset arengut ligikaudu 3-kordse maksimaalse inimesele soovitatud annusega samaväärse annuse kasutamisel. Inoterseeni imendumine hiirte piima oli vähene. Hiirtel ja küülikutel ei ole inoterseen siiski farmakoloogiliselt aktiivne. Seega võisid need uuringud näidata ainult inoterseeniga seotud keemilisi mõjusid. Inoterseeni hiirtele spetsiifilisel analoogil, millega seoses tekkis TTR-i mRNA ekspressiooni ~60% inhibeerimine (individuaalselt ulatus vähenemine kuni 90%-ni), siiski toimet embrüo ja loote arengule ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Süstevesi

Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Tegsedit võib säilitada väljaspool külmkappi kuni 6 nädalat temperatuuril kuni 30 °C. Kui seda 6 nädala jooksul ei kasutata, tuleb see ära visata.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1,5 ml lahust läbipaistvas I tüüpi klaasist süstlis.

Eemaldatava kattega alus.

Pakendis on 1 või 4 süstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Tegsedit tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida. Lahus peab olema selge ja värvitu kuni helekollane. Kui lahus on hägune ja sisaldab nähtavaid osakesi, ei tohi ravimit kasutada.

Iga süstlit võib kasutada ainult üks kord ja seejärel tuleb see visata teravate esemete konteinerisse.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Akcea Therapeutics Ireland Ltd
Regus House,
Harcourt Centre, Harcourt Road
Dublin 2, Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1296/001

EU/1/18/1296/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06. juuli 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Gastgebgsasse 5-13
1230 Wien
AUSTRIA

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Tegsedi turule toomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja teabematerjalide sisu ja vormi, sealhulgas teavituskanalid, teabe levitamise viisid ja programmi muud aspektid riigi pädeva ametiasutusega kokku leppima.

Müügiloa hoidja tagab igas liikmesriigis, kus Tegsedi turule tuuakse, kõikide patsientide, kellele eeldatavalt ravimit manustatakse, varustamise (taskuformaadis) patsiendi hoiatuskaardiga, et vältida ja/või vähendada tähtsaid tuvastatud riske, milleks on trombotsütopeenia, glomerulonefriidi tekkimise oht ja A-vitamiini puudusest silmadel avalduva toksilisuse oluline potentsiaalne risk, ning tuletada patsientidele meelde:

- kanda seda kaarti ravi ajal ja kuni 8 nädalat pärast ravi lõppu alati kaasas;
- trombotsütopeenia, glomerulonefriidi ja A-vitamiini puuduse tõttu silmadel avalduva toksilisuse tunnuste ja sümptomite loetelu, rõhutades, et need võivad olla rasked või eluohtlikud, ja anda

patsientidele nõu nende tunnuste või sümptomite tekkimisel kohe oma arstile helistada või erakorralise meditsiini osakonda pöörduda;

- teha kõik arsti määratud vere- või uriinianalüüsid;
- võtta tervishoiutöötaja vastuvõtule minnes alati kaasa kõikide teiste kasutatavate ravimite nimekiri.

Lisaks patsiendikaardil olevale kohale, kuhu tuleb märkida patsiendi arsti kontaktandmed ja üleskutsele talle teatada tuleb patsiendikaardil samuti:

- hoiatada tervishoiutöötajaid, et patsient võtab Tegsedit, märkides selle näidustuse ja põhilised ohutusprobleemid;
- teavitada tervishoiutöötajaid, et trombotsütopeenia ja glomerulonefriidi tekkimise ohu tõttu tuleb patsientidel kontrollida vähemalt iga 2 nädala järel trombotsüütide arvu ja teha uriinianalüüs valgu ja kreatiniini suhte määramiseks ning jälgida vähemalt iga 3 kuu järel hinnangulist glomerulaarfiltratsiooni kiirust;
- teavitada tervishoiutöötajaid, et kui trombotsüütide arv langeb alla $25 \times 10^9/l$, tuleb ravi Tegsediga alaliseks lõpetada ja on soovitatav alustada ravi kortikosteroididega;
- teavitada tervishoiutöötajaid, et kui glomerulonefriit leiab kinnitust, tuleb ravi Tegsediga alaliseks lõpetada ja tuleb kaaluda immunosupressiivse ravi alustamist.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tegsedi 284 mg süstelahus süstlis
Inoterseen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 284 mg inoterseeni (naatriumi soolana).

3. ABIAINED

Abiained: vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 süstel
4 süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks
Tõstaüles ja tõmba lahti

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Pärast patsiendile väljastamist võib ravimit säilitada 6 nädalat temperatuuril kuni 30 °C. Kasutamata jäänud ravim tuleb ära visata.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Akcea Therapeutics Ireland Ltd
Regus House,
Harcourt Centre, Harcourt Road
Dublin 2, Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Tegsedi

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ALUSE ÄRAREBITAV KAAS**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tegsedi 284 mg süstelahus süstlis
Inoterseen

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Akcea Therapeutics

3. KÕLBLIKKUSAEG

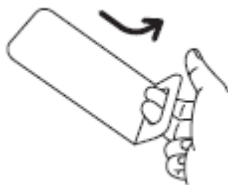
EXP

4. PARTII NUMBER

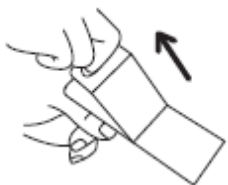
Lot

5. MUU

Subkutaanne



1. Painuta ja murra ära



2. Avamiseks tõmba

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Tegsedi 284 mg süstevedelik
Inoterseen
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1,5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Tegsedi 284 mg süstelahus süstlis

Inoterseen

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tegsedi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tegsedi kasutamist
3. Kuidas Tegsedit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tegsedit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tegsedi ja milleks seda kasutatakse

Tegsedi sisaldab toimeainena inoterseeni. Seda kasutatakse transtüretiiniga seotud päriliku amüloidoosi raviks täiskasvanutel. Transtüretiiniga seotud pärilik amüloidoos on geneetiline haigus, mis põhjustab väikeste valgu transtüretiini kiudude kogunemist teie keha elundites, mille tõttu need ei tööta õigesti. Tegsedit kasutatakse juhul, kui haigus kutsus esile polüneuropaatia (närvikahjustuse) sümptomeid.

Tegsedis toimeainena sisalduv inoterseen on antisens-oligonukleotiidi inhibiitori tüüpi ravim. Selle toimel väheneb transtüretiini tootmine maksas, mis vähendab elundites transtüretiini kiudude ladestumise ja sümptomite põhjustamise riski.

2. Mida on vaja teada enne Tegsedi kasutamist

Ärge kasutage Tegsedit:

- kui olete inoterseeni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on analüüside kohaselt trombotsüütide, teie vere hüübimist soodustavate kokkukleepuvate rakkude, arv liiga väike;
- kui neerufunktsiooni analüüsid või valgu uriinis sisaldumine näitavad raskete neeruhäirete tunnuseid;
- kui teil on maksafunktsiooni tugev vähenemine (maksakahjustus).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ravi alustamist Tegsediga uurib teie arst teie vererakkude arvu, maksafunktsiooni, neerufunktsiooni ja valgu sisaldumist uriinis. Teid ravitakse Tegsediga vaid sel juhul, kui need kõik on vastuvõetaval tasemel, ning teie arst kordab neid uuringuid ravi ajal regulaarselt.

Trombotsütopeenia

Tegsedi võib vähendada vere hüübimist põhjustavaid rakke (trombotsüüte), mille tulemusena võib tekkida seisund, mida nimetatakse trombotsütopeeniaks (vt lõik 4). Kui teil ei ole piisavalt trombotsüüte, nagu trombotsütopeenia korral, ei pruugi teie veri verejooksu peatamiseks piisavalt kiiresti hüübida. See võib põhjustada verevalumite tekkimist ja muid, tõsisemaid probleeme, nagu liigsed verejooksud ja sisemised verejooksud. Teie arst kontrollib enne ravi Tegsediga ja ravi ajal regulaarselt teie vere trombotsüütide sisaldust. Kui lõpetate Tegsedi kasutamise, tuleb sisaldust veres kontrollida 8 nädala möödumisel lõpetamisest.

Kui võtate ravimeid, mis võivad vähendada trombotsüütide arvu või takistada vere hüübimist, näiteks atsetüülsalitsüülhapet, klopidogreeli, varfariini, hepariini, rivaroksabaani ja dabigatraani, peate seda enne Tegsedi kasutamist oma arstile ütlema.

Öelge kohe oma arstile, kui teil tekivad nahal seletamatud verevalumid või lööve väikeste punaste laikudena (ehk petehhiatena), naha sisselõigetest verejooks, mis ei lakka või immitseb, igeme- või ninaverejooks, vere sisaldumine uriinis või väljaheites või silmavalgete veritsemine. Kutsuge kohe abi, kui teil tekib kaela jäikus või ebataoline ja tugev peavalu, sest neid sümptomeid võib põhjustada ajuverejooks.

Glomerulonefriit/neeruhäired

Glomerulonefriit on neeruhaigus, mille korral neerud ei tööta korralikult põletiku ja neerukahjustuse tõttu. See haigus on tekkinud mõnel inoterseeniga ravitud patsiendil. Glomerulonefriidi sümptomid on vahutav uriin, roosa või pruun uriin, veri uriinis ja tavalisest väiksem uriinieritus.

Mõnel inoterseeniga ravitaval patsiendil on tekkinud ka neerufunktsiooni langus ilma glomerulonefriidita.

Arst kontrollib enne ravi Tegsediga ja ravi ajal regulaarselt teie neerufunktsiooni. Kui lõpetate Tegsedi kasutamise, tuleb teie neerufunktsiooni kontrollida 8 nädala möödumisel lõpetamisest. Kui teil tekib glomerulonefriit, ravib arst teil seda seisundit.

Öelge oma arstile, kui kasutate ravimeid, mis võivad kahjustada neere või halvendada neerufunktsiooni, näiteks sulfoonamiide, aldosterooni antagonistide ja mõningat tüüpi valuvaigisteid.

A-vitamiini puudus

Tegsedi võib langetada teie keha A-vitamiini (ehk retinooli) sisaldust. Teie arst mõõdab seda ja kui see on juba madal, tuleb seda korrigeerida ja võimalikud sümptomid kõrvaldada, enne kui alustate ravi Tegsediga. Madala A-vitamiini sisalduse sümptomid on muu hulgas:

- silmade kuivus, nägemise halvenemine, hämaras nägemise halvenemine, hägune nägemine.

Kui teil tekib Tegsedi kasutamise ajal nägemishäireid või muid probleeme silmadega, peate seda oma arstile ütlema. Teie arst võib suunata teid vajadusel silmaarsti konsultatsioonile.

Arst annab teile juhise ravi ajal Tegsediga võtta iga päev täiendavalt A-vitamiini.

Teie sündimata lapse arengut võib kahjustada nii A-vitamiini liigne kui ka puudulik sisaldus. Seega peavad rasestumisvõimelises eas naised välistama raseduse enne ravi alustamist Tegsediga ja kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt allpool lõiku „Rasdus ja imetamine“).

Kui kavatsete rasestuda, peate lõpetama inoterseeni, sealhulgas lisaks võetava A-vitamiini kasutamise ja veenduma, et enne eostamist on teie A-vitamiini sisalduse normaalne tase taastunud.

Planeerimata rasestumise korral peate lõpetama inoterseeni võtmise. Tegsedi pikaajalise toime tõttu võib teil siiski A-vitamiini langenud sisaldus püsida. Ei ole teada, kas ööpäevas 3000 RÜ A-vitamiini lisaks võtmise jätkamine on teie lapsele raseduse esimesel trimestril kahjulik, kuid seda annust ei tohi ületada. Raseduse teisel ja kolmandal trimestril peate ööpäevas 3000 RÜ A-vitamiini võtmist uuesti alustama, kui teie normaalsed A-vitamiini sisaldused ei ole veel taastunud, sest A-vitamiini puuduse risk kolmandal trimestril suureneb.

Maksasiiriku äratõuge

Kui teile on varem siiratud maks, pidage enne Tegsediga kasutamist nõu oma arstiga. Tegsediga ravitud patsientidel on teatatud maksasiiriku äratõukest. Teie arst jälgib teid ravi ajal Tegsediga äratõuke suhtes regulaarselt.

Lapsed ja noorukid

Tegsedit ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta.

Muud ravimid ja Tegsed

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Tähtis on öelda oma arstile, kui saate juba ravi mõne järgmise ravimiga:

- verehüüvete vältimiseks või vere trombotsüütide arvu vähendamiseks kasutatavad ravimid, nt atsetüülsalitsüülhape, hepariin või varfariin, klopidogreel, rivoroksabaan ja dabigatraan;
- ravimid, mis võivad mõjutada neerufunktsiooni või tekitada neerukahjustust, nt sulfoonamiidid (kasutatakse antibakteriaalseks raviks), aniliidid (kasutatakse palaviku ja valu raviks), aldosterooni antagonistid (kasutatakse diureetikumina) ja looduslikud oopiumi alkaloidid ja muud opioidid (kasutatakse valu raviks).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Rasestumisvõimelises eas naised

Tegsed vähendab teie kehas A-vitamiini sisaldust, mis on tähtis loote normaalseks arenguks raseduse ajal. Ei ole teada, kas A-vitamiini täiendav võtmine võib sünnimata last kahjustada või A-vitamiini puuduse tekkimise riski kompenseerida (vt eespool "Hoiatused ja ettevaatusabinõud"). Kui olete rasestumisvõimelises eas naine, peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ja enne ravi alustamist Tegsediga raseduse välistama.

Rasedus

Kui olete rase, ei tohi te Tegsedit kasutada, välja arvatud, kui arst on selleks otsese juhise andnud. Kui olete rasestumisvõimelises eas ja soovite Tegsedit kasutada, peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Tegsed võib erituda rinnapiima. Enne Tegsediga kasutamist peate arutama oma arstiga, kas peaksite lõpetama imetamise või lõpetama ravi Tegsediga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tegsediga kasutamine ei ole mõjutanud autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

3. Kuidas Tegsedit kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tegsediga soovitatav annus on üks 284 mg inoterseeni annus.

Annuseid tuleb manustada üks kord nädalas. Kõik edasised annused tuleb süstida üks kord nädalas samal nädalapäeval.

Manustamistee ja -viis

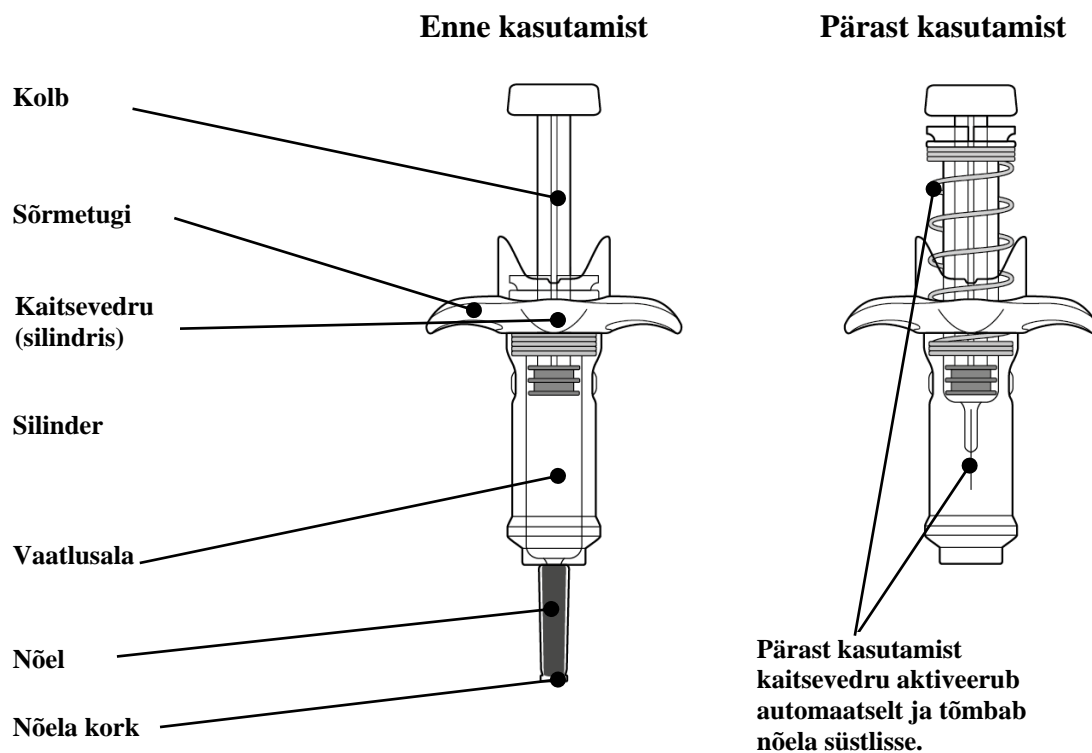
Tegsediga on ette nähtud ainult naha alla (subkutaanselt) süstimiseks.

Kasutamishüüatused

Enne süstli kasutamist peab arst teile või teie hooldajale näitama, kuidas seda õigesti kasutada. Kui teil või teie hooldajal on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.

Enne süstli kasutamist ja iga kord pärast retsepti uuendamist lugege läbi kasutusjuhised. Neis võib olla uut teavet.

Osade nimetused



Iga süstel sisaldab üht annust ja on ainult ühekordseks kasutamiseks.

HOIATUSED	
<p>Ärge eemaldage nõela korki enne, kui olete jõudnud nende juhiste 6. sammuni ja olete valmis Tegsedit süstima.</p> <p>Ärge kasutage kellegagi sama süstlit ega kasutage oma süstlit korduvalt.</p> <p>Ärge kasutage, kui süstel on kukkunud kõvale pinnale või on vigastatud.</p> <p>Ärge laske süstlil külmuda.</p> <p>Eeltoodud juhtudel visake süstel ära torkekindlasse (teravate esemete) konteinerisse ja kasutage uut süstlit.</p>	
ETTEVALMISTAMINE	
1. Seadke vahendid valmis	
<ul style="list-style-type: none"> - 1 süstel külmkapist - 1 alkoholiga immutatud lapp (komplektis ei sisaldu) - 1 marli- või vatitampoon (komplektis ei sisaldu) - 1 torkekindel (teravate esemete) konteiner (komplektis ei sisaldu) <p>Ärge süstige ravimit enne, kui loetletud vahendid on valmis pandud.</p>	
2. Valmistage süstel kasutamiseks ette	
<ul style="list-style-type: none"> • Võtke plastalus karbist välja ja kontrollige selle kõlblikkusaega. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödunud. • Enne süstimist laske süstlil 30 minutit soojeneda toatemperatuurini (20 °C kuni 25 °C). Ärge soojendage süstlit mingil muul viisil. Ärge soojendage seda näiteks mikrolaineahjus ega kuumas vees ega soojusallikate lähedal. • Võtke süstel aluselt välja, hoides kinni selle silindriosast. <p>Ärge kolbi liigutage.</p>	
3. Kontrollige süstlis sisalduvat ravimit	
	<p>Vaadake vaatlusalalt, kas lahus on selge ja värvitu või helekollane. Õhumullide sisaldumine lahuses on normaalne. Neid ei ole vaja eemaldada.</p> <p>Ärge kasutage, kui lahus on hägune, värvi muutnud või sisaldab osakesi.</p> <p>Kui lahus on hägune, värvi muutnud või sisaldab osakesi, visake süstel ära torkekindlasse (teravate esemete) konteinerisse ja kasutage uut süstlit.</p>

4. Valige süstekoht



Valige süstekoht kõhupiirkonnas või reie esiosas.

Kui Tegsedit manustab hooldaja, võib süstekoht asuda ka õlavarre välisküljel.

Ärge süstige 3 cm alale ümber naba.

Ärge süstige iga kord samasse kohta.

Ärge süstige verevalumiga, valulikku, punetavasse või kõvastunud nahapiirkonda.

Ärge süstige tätoveeringute, armide või nahavigastustega piirkonda.

Ärge süstige läbi riiete.

5. Puhastage süstekoht



Peske käed seebi ja veega.

Puhastage süstekohta alkoholiga immutatud lapiga ringjate liigutustega. Laske nahal õhu käes kuivada.

Ärge seda piirkonda enne süstimist enam puudutage.

SÜSTIMINE

6. Eemaldage nõelalt kork



Võtke kinni süstli silindrist, suunates nõela endast eemale.

Eemaldage nõela kork, tõmmates seda otse üles. Ärge seda keerake .

Võite näha nõela otsas vedelikutilka. See on normaalne.

Ärge puudutage kolbi, et vältida kolvi tahtmatut vajutamist, enne kui olete valmis süstima.

Ärge eemaldage nõela korki enne, kui vahetult enne süstimist.

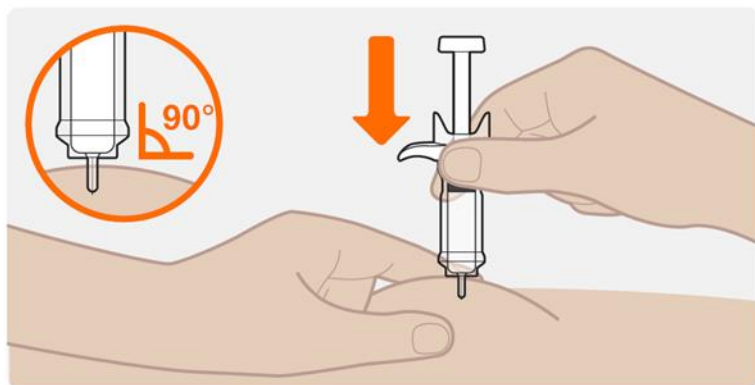
Ärge hoidke süstlit kolvist kinni kui korki eemaldate. Hoidke alati süstli silindrist.

Ärge laske nõelal puutuda vastu ühtki pinda .

Ärge eemaldage süstlist õhumulle.

Ärge pange nõela korki süstlile tagasi.

7. Sisestage nõel



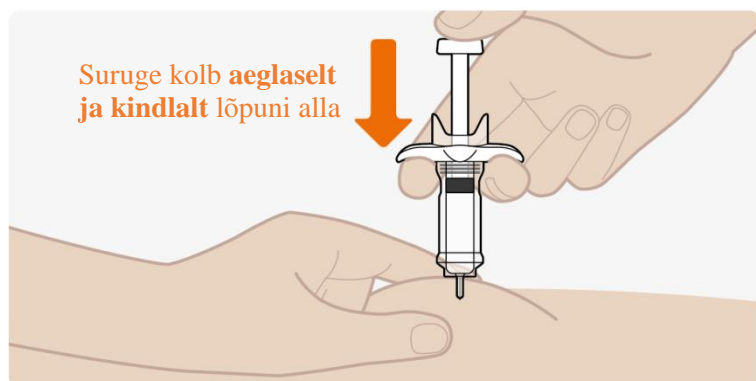
Hoidke ühes käes süstlit.

Hoidke süstekoha ümbruse nahapiirkonda sõrmede vahel, nagu tervishoiutöötaja on teid juhendanud. Võite süstekohal nahka veidi pigistada või süstida nahka pigistamata.

Sisestage nõel aeglaselt 90° nurga all valitud süstekohta, kuni see on lõpuni sees.

Ärge hoidke nõela sisestamisel kinni süstli kolvist ega suruge vastu kolbi.

8. Alustage süstimist



Suruge kolb aeglaselt ja kindlalt lõpuni alla, kuni kogu ravim on süstitud. Ravimi süstimisel veenduge, et nõel on täielikult nahka surutud.

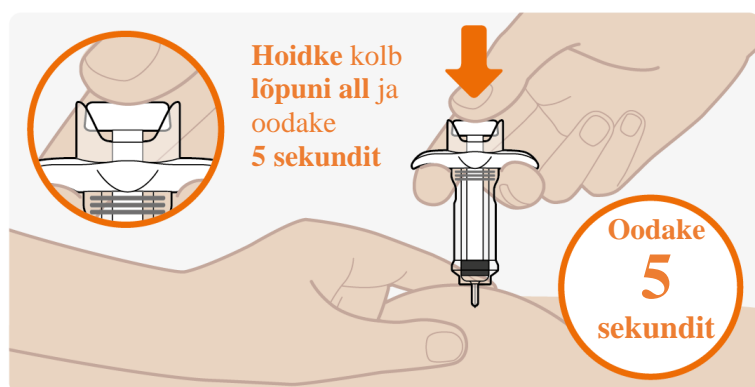
Tähtis on lükata kolb lõpuni alla.

Kolvi allasurumisel võib teie süstel teha klõpsu. See on normaalne. See **ei** tähenda, et süstimine on lõpetatud.

Kolb võib tunduda enne süstimise lõppu jäik. Teil võib olla vajalik suruda kolbi veidi tugevamalt, et see oleks kindlasti lõpuni surutud.

Ärge laske kolbi lahti.

9. Suruge kolb alla

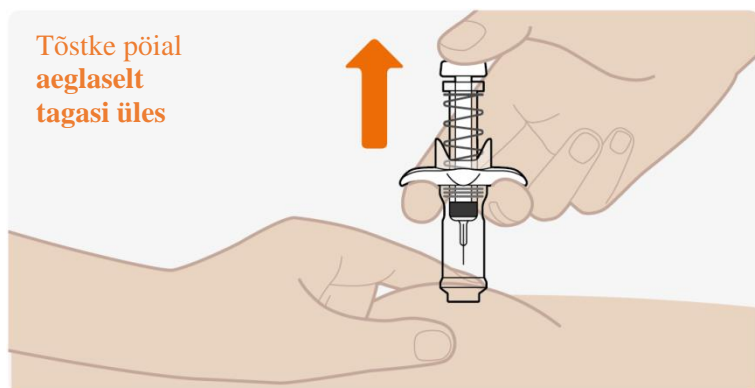


Süstimise lõpus suruge tugevalt kolvile. Hoidke kolb lõpuni all ja oodake **5 sekundit**. Kui vabastate kolvi liiga kiiresti, võib osa ravimist kaotsi minna.

Kolb hakkab automaatselt tõusma, mis tähendab, et kolb oli lõpuni alla surutud.

Kui kolb ei hakka automaatselt tõusma, vajutage seda uuesti allapoole.

10. Lõpetage süstimine



Tõstke sõrme kolvilt aeglaselt ülespoole ja laske kaitsevedrul kolbi automaatselt üles lükata.

Nüüd peaks nõel olema ohutult süstli sisse tõmbunud ja kaitsemehhanismi vedru peaks olema väljaspool kolbi näha.

Kui kolb peatub, on süstimine lõpule viidud.

Kui surve vabastamisel kolb automaatselt ei tõuse, tähendab see, et kaitsevedru ei aktiveerunud ja peaksite kolbi uuesti, tugevamini alla suruma.

Ärge tõmmake kolbi jõuga üles.

Tõstke kogu süstel otse üles.

Ärge püüdke tagasitõmbunud nõelale korki tagasi panna.

Ärge hõõruge süstekohta.

HÄVITAMINE JA HOOLDUS

Hävitage kasutatud süstel



Pange kasutatud süstel kohe pärast kasutamist teravate jäätmete konteinerisse. Ärge visake süstlit olmejäätmete hulka.

Kui te kasutate Tegsedit rohkem kui ette nähtud

Võtke kohe ühendust oma arsti või apteekriga või pöörduge haigla erakorralise meditsiini osakonda, isegi kui teil sümptomid puuduvad.

Kui te unustate Tegsedit kasutada

Kui Tegsed'i annus jääb vahele, tuleb järgmine annus manustada niipea kui võimalik, välja arvatud, kui järgmise annuse plaanipärane manustamine on kahe ööpäeva kaugusel, millisel juhul tuleb vahelejäänud annus ära jätta ja järgmine annus manustada ettenähtud ajal.

Ärge manustage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Kui te lõpetate Tegsed'i kasutamise

Ärge lõpetage ravi Tegsediga enne, kui teie arst on teile selleks juhise andnud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui teil tekib mõni järgmine raske kõrvaltoime, lõpetage Tegsedi kasutamine ja võtke kohe ühendust oma arstiga:

- Sümptomid, mis võivad viidata glomerulonefriidile (mille puhul neerutalitlus või olla halvenenud), näiteks uriini vahutamine, roosa või pruun uriin, veri uriinis või tavalisest väiksem uriinieritus.
- Sümptomid, mis võivad viidata trombotsütopeeniale (mille puhul veri ei hüübi), näiteks kui tekivad nahal seletamatud verevalumid või lööve väikeste punaste laikudena (ehk petehhiatena), naha sisselõigetest verejooks, mis ei lakka või immitseb, igeme- või ninaverejooks, veri uriinis või väljaheites või silmavalgete veritsemine.

Kutsuge kohe abi, kui teil tekib kaela jäikus või ebataoline ja tugev peavalu, sest neid sümptomeid võib põhjustada ajuverejooks.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- punaliblede vähesus, mis võib muuta naha kahvatuks ja põhjustada nõrkust või õhupuudust (aneemia)
- peavalu
- oksendamine või iiveldus
- kehatemperatuuri tõus
- külmatunne (külmavärinad) või värinad
- valu süstekohal, punetus, sügelus või verevalumid
- pahkluu piirkonna, jalalabade või sõrmede turse (perifeerne ödeem)

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- vere valgeliblede ehk eosinofiilide arvu tõus veres (eosinofiilia)
- söögiisu langus
- minestustunne või pearinglus, eriti püsti tõustes (madal vererõhk, hüpotensioon)
- verevalumid
- vere kogunemine kudesse, mis võib sarnaneda rasketele verevalumitele (hematoom)
- sügelus
- lööve
- neerukahjustus, mis põhjustab neerufunktsiooni halvenemist või neerupuudulikkust
- muutused teie vere- ja uriinianalüüsides tulemustes (see võib näidata infektsiooni või maksa- või neerukahjustust)
- gripilaadsed sümptomid, nagu kõrge kehatemperatuur, valud ja külmavärinad (gripilaadne haigus)
- süstekoha turse või naha värvimuutus

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku

teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tegsedit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, alusel ja süstlil pärast „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Tegsedit võib säilitada väljaspool külmkappi kuni 6 nädalat temperatuuril kuni 30 °C. Kui ravimit pole pärast 6 nädala möödumist ära kasutatud, tuleb see ära visata.

Hoida originaalpakendis. Hoida valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate sisu hägusust või nähtavaid osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tegsedi sisaldab

- Toimeaine on inoterseen.
- Iga süstel sisaldab 284 mg inoterseeni.
- Teised koostisosad on süstevesi, naatriumhüdroksiid ja vesinikkloriidhape.

Kuidas Tegsedi välja näeb ja pakendi sisu

Tegsedi on selge, värvitu kuni helekollane süstelahus (pH 7,5–8,8) (süstevedelik) süstlis.

Tegsedi on saadaval pakendites, milles on kas 1 või 4 süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Akcea Therapeutics Ireland Ltd
Regus House,
Harcourt Centre, Harcourt Road
Dublin 2, Iirimaa

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet inoterseeni perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Laiendatud kättesaadavuse programmis on teatatud kolmest maksasiiriku äratõuke juhtumist.

On usutav, et neil patsientidel täheldatud ägedat äratõuget võis põhjustada inoterseeni esilekutsutud immuunvahendatud mehhanism. Kuna patsiendid, kellele oli varem tehtud maksa siirdamine, jäeti kliinilisest arendusprogrammist välja, ning arvestades ägeda äratõuke tagajärgi, loetakse neid tõendeid piisavateks, et põhjendada ravimiteabe uuendamise põhjendamist sellekohase hoiatuse lisamise teel.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Inoterseeni kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et inoterseeni sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.