LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tegsedi 284 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 189 mg inoterseenia (inoterseeninatriumina).
Yksi esitäytetty ruisku sisältää 284 mg inoterseenia (inoterseeninatriumina) 1,5 millilitrassa liuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektio)

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos (pH 7,5 – 8,8)

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tegsedi on tarkoitettu vaiheen 1 tai vaiheen 2 polyneuropatian hoitoon aikuispotilaille, joilla on perinnöllinen transtyretiinivälitteinen amyloidoosi (hATTR).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittaa ja sitä valvoo jatkossakin ainoastaan lääkäri, jolla on kokemusta perinnöllistä transtyretiinivälitteistä amyloidoosia sairastavien potilaiden hoidosta.

Annostus

Suositettu annos on 284 mg inoterseenia ihonalaisena injektiona. Annokset on annettava kerran viikossa. Annostuksen yhtenäisyyden vuoksi potilaita on neuvottava, että injektio pistetään kerran viikossa samana viikonpäivänä.

Annoksen säätäminen, kun trombosyyttiarvo on laskenut
Inoterseenin käyttöön liittyy trombosyyttiarvon lasku, mistä saattaa olla seurauksena trombosytopenia. Annostus on säädettävä laboratoriokokeiden tulosten mukaan seuraavasti:

Taulukko 1. Inoterseenin seuranta ja annostussuositukset trombosyyttiarvon mukaan

Trombosyyttiarvo ($x10^9$/L)	Seurannan tiheys	Annostus
> 100	2 viikon välein	Annostusta kerran viikossa on jatkettava.
≥ 75 – < 100*	Joka viikko	Annostuksen tiheys on laskettava 284 mg:aan 2 viikon välein
< 75*	Kaksi kertaa viikossa kunnes 3 perättäistä arvoa on yli 75, ja sen jälkeen seuranta kerran viikossa.	Annostus on tauotettava kunnes 3 perättäistä arvoa > 100. Kun hoito aloitetaan uudelleen, annoksen tiheys on

Trombosyyttiarvo (x10^9/L)	Seurannan tiheys	Annostus
		laskettava 284 mg:aan 2 viikon välein.
< 50‡†	Kaksi kertaa viikossa kunnes 3 perättäistä arvoa on yli 75, ja sen jälkeen seuranta kerran viikossa. Tiheämpää seurantaa on harkittava, jos potilaalla on verenvuodon lisäriskitekijöitä.	Annos on tauotettava kunnes 3 perättäistä arvoa > 100. Kun hoito aloitetaan uudelleen, annoksen tiheys on laskettava 284 mg:aan 2 viikon välein. Kortikosteroidien antamista on harkittava, jos potilaalla on verenvuodon lisäriskitekijöitä.
< 25†	Kerran päivässä kunnes 2 perättäistä arvoa on yli 25. Seuranta sen jälkeen kaksi kertaa viikossa kunnes 3 perättäistä arvoa on yli 75. Sen jälkeen seuranta kerran viikossa, kunnes tilanne on vakaa.	Hoito on lopetettava. Kortikosteroideja suositellaan.

* Jos seuraava koe vahvistaa alkuperäisen koetuloksen, seurannan tiheyttä ja annostusta on säädettävä taulukossa annetun suosituksen mukaan.
‡ Verenvuodon lisäriskitekijöitä ovat ikä > 60 vuotta, potilas saa lääkevalmisteita kuten antikoagulantteja tai antitrombootteja ja/tai potilaalla on ollut aikaisemmin vakava verenvuototapahtuma

† Elleivät kortikosteroidit ole vasta-aiheisia, potilaalle suositellaan vahvasti annettavaksi glukokortikoidihoitoa trombosyyttiarvon laskun kääntämiseksi nousuun. Potilaille, jotka lopettavat inoterseenihoidon trombosyyttiarvojen laskun vuoksi alle 25 x 10^9/l, ei pidä aloittaa hoitoa uudelleen.

Unohtunut annos
Jos inoterseeniannos jää väliin, seuraava annos on annettava mahdollisimman pian, ellei seuraava annostaulukon mukainen annos ole kahden päivän kuluessa, jolloin unohtunut annos jätetään väliin ja annetaan seuraava annostaulukon mukainen annos.

Erityisryhmät

Iäkkäät
Annosta ei tarvitse muuttaa 65 vuoden ikäisille tai vanhemmille potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta
Annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2). Inoterseeniä ei pidä käyttää potilaille, joiden virtsan proteiinin ja kreatiniinin suhde (UPCR) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) tai arvioitu glomerulusten suodatusnopeus (eGFR) < 45 ml/min/1,73 m^2 (ks. kohta 4.3).

Glomerulonefriitin riskin ja mahdollisen munuaisten toiminnan heikkenemisen vuoksi UPCR- ja eGFR-arvoja on seurattava inoterseenihoidon aikana (ks. kohta 4.4). Jos akuutti glomerulonefriitti on vahvistettu, hoidon pysyvää lopettamista on harkittava.

Maksan vajaatoiminta
Annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2). Inoterseeniä ei saa käyttää vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Maksansiirtopotilaat
Inoterseenin käyttöä maksansiirtopotilaille ei ole arvioitu. Siksi suositellaan inoterseenin lopettamista maksansiirtopotilaille.

Pediatriset potilaat
Inoterseenin turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ainoastaan ihon alle. Jokainen esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain kertakäyttöä varten.

Potilaan itsensä tai huoltajan antama ensimmäinen injektio on tehtävä asianmukaisesti koulutetun terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Potilaille ja/tai huoltajille on annettava Tegsedin ihon alaiseen antamiseen liittyvä ohjeistus.

Pistoskohtia ovat vatsa, reiden yläosa tai olkavarren ulkosyrjä. On tärkeää vaihtaa pistoskohtia. Jonkun muun on annettava pistos, jos se annetaan olkavarteen. Pistoksen antamista vyötärölle ja muihin kohtiin, joihin vaatteet saattavat aiheuttaa puristusta tai hankausta, on vältettävä. Tegsediä ei saa pistää alueelle, jossa on ihosairaus tai -vamma. Tatuointeja ja arpia on myös vältettävä.

Esitäytetyn ruiskun on annettava lämmetä huoneenlämpötilaan ennen pistämistä. Se on otettava ulos jääkaapista vähintään 30 minuuttia ennen käyttöä. Muita lämmityskeinoja ei pidä käyttää.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Trombosyyttimäärä < 100 x 10^9/l ennen hoitoa.

Virtsan proteiinin ja kreatiniinin suhde (UPCR) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) ennen hoitoa.

Arvioitu glomerulusten suodatusnopeus (eGFR) < 45 ml/min/1,73 m^2.

Vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Trombosytopenia

Inoterseenin käyttöön liittyy trombosyyttiarvon lasku, mistä saattaa olla seurauksena trombosytopenia milloin tahansa hoidon aikana (ks. kohta 4.8). Trombosyyttiarvoa on seurattava 2 viikon välein koko inoterseenihoidon aikana ja 8 viikon ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Seurannan tiheyden säätämistä ja inoterseenin annostusta koskevat suositukset on esitetty taulukossa 1 (ks. kohta 4.2).

Potilaita on neuvottava ilmoittamaan lääkärille välittömästi, jos mitä tahansa merkkejä epätavallisesta tai pitkittyneestä verenvuodosta (esim. petekia, spontaani mustelmien syntyminen, sidekalvonalainen verenvuoto, nenäverenvuoto, verenvuoto ikenistä, virtsan tai ulosteen verisyys, silmänvalkuaisten verenvuoto), niskan jäykkyyttä tai normaalista poikkeavaa, vaikeaa päänsärkyä ilmenee, sillä nämä oireet saattavat olla aivoverenvuodon aiheuttamia.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa ikääntyneitä potilaita ja potilaita, jotka käyttävät antitromboottisia, trombosyyttien aggregaatiota estäviä lääkevalmisteita tai trombosyyttien määrää mahdollisesti vähentäviä lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5), sekä potilaita, joilla on aikaisemmin ollut merkittäviä verenvuototapahtumia.

Glomerulonefriitti/munuaisten toiminnan heikkeneminen

Inoterseenihoitoa saavilla potilailla on esiintynyt glomerulonefriittia (ks. kohta 4.8). Munuaisten toiminnan heikkenemistä on myös havaittu lukuisilla tutkimuspotilailla ilman glomerulonefriitin merkkejä (ks. kohta 4.8).

UPCR- ja eGFR-arvoja on seurattava 3 kuukauden välein tai useammin kliinisen tarpeen mukaan, perustuen aiemmin sairastettuun krooniseen munuaistautiin ja/tai munuaisamyloidoosiin. UPCR- ja eGFR-arvoja on seurattava 8 viikon ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Potilaita, joiden UPCR-arvo on enemmän tai sama kuin kaksi kertaa normaalin ylärajan tai eGFR < 60 ml/min, mikä on vahvistettu toistuvilla kokeilla, ja vaihtoehtoisen selityksen puuttuessa, on seurattava 4 viikon välein.

Jos eGFR-arvo laskee > 30 %, ja vaihtoehtoisen selityksen puuttuessa, on harkittava inoterseenin annostuksen tauottamista, kunnes syy selviää.

Jos UPCR-arvo ≥ 2 g/g (226 mg/mmol), mikä on vahvistettu toistuvilla kokeilla, on harkittava inoterseenin annostuksen tauottamista siksi ajaksi kun akuutin glomerulonefriitin mahdollisuutta selvitetään. Inoterseenin anto on pysyvästi lopetettava , jos vahvistus akuutille glomerulonefriitille saadaan. Jos glomerulonefriitti poissuljetaan, antoa voidaan jatkaa kliinisen tarpeen mukaan ja munuaisten toiminnan paranemisen jälkeen (ks. kohta 4.3).

Immunosuppressiivisen hoidon varhaista aloittamista on harkittava, jos glomerulonefriitin diagnoosi varmistuu.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa potilaille munuaistoksisia lääkevalmisteita ja muita lääkevalmisteita, jotka saattavat heikentää munuaisten toimintaa (ks. kohta 4.5).

A-vitamiinin puutos

Vaikutusmekanismin perusteella inoterseenin odotetaan vähentävän plasman A-vitamiini-(retinoli)pitoisuutta alle normaalitasojen (ks. kohta 5.1).

Plasman A-vitamiinin (retinolin) tasot alle normaalin alarajan on korjattava, ja mahdolliset silmäoireet tai merkit A-vitamiinin puutoksesta on hoidettava ennen inoterseenin annon aloittamista.

Inoterseenia saavien potilaiden on otettava suun kautta annettavia vitamiinilisiä, noin 3 000 IU A-vitamiinia vuorokaudessa A-vitamiinin puutoksesta aiheutuvan, silmään kohdistuvan toksisuuden mahdollisen riskin vähentämiseksi. Lähetettä silmälääkärin vastaanotolle suositellaan, jos potilaalle kehittyy A-vitamiinin puutokseen viittaavia silmäoireita, mukaan lukien: pimeänäön heikkeneminen tai hämäräsokeus, jatkuva kuivasilmäisyys, silmätulehdus, sarveiskalvon tulehdus tai haavaumat, sarveiskalvon paksuuntuminen, sarveiskalvon perforaatio.

Raskauden ensimmäisten 60 vuorokauden aikana sekä liian suuriin että liian pieniin A-vitamiinipitoisuuksiin saattaa liittyä sikiön epämuodostuman lisääntynyt riski. Siksi raskaus on poissuljettava ennen hoidon aloittamista ja naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä (ks. kohta 4.6). Jos nainen aikoo tulla raskaaksi, inoterseenin ja A-vitamiinilisien käyttö on lopetettava ja plasman A-vitamiinitasoja on seurattava varmistukseksi siitä, että ne ovat palautuneet normaaliin ennen hedelmöittymisen aikeita.

Jos kyseessä on suunnittelematon raskaus, inoterseenin anto on lopetettava. Inoterseenin pitkän puoliintumisajan vuoksi (ks. kohta 5.2), A-vitamiinin puutos saattaa kehittyä hoidon lopettamisen jälkeen. Suosituksia A-vitamiinilisän annon jatkamisesta tai lopettamisesta suunnittelemattoman raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ei voida antaa. Jos A-vitamiinilisän antoa jatketaan, vuorokausiannos ei saa olla yli 3 000 IU koska suurempia annoksia puoltavat tiedot puuttuvat. Sen jälkeen on jatkettava A-vitamiinilisän antoa 3 000 IU vuorokaudessa toisen ja viimeisen raskauskolmanneksen ajan jos plasman retinolitasot eivät vielä ole palautuneet normaaliin, sillä viimeisen raskauskolmanneksen aikana on olemassa A-vitamiinin puutoksen lisääntynyt riski.

Ei ole tiedossa, onko raskauden aikana otettu A-vitamiinilisä riittävä A-vitamiinin puutoksen estämiseksi, jos raskaana oleva nainen jatkaa inoterseenin käyttöä. A-vitamiinilisän nostaminen annokseen yli 3 000 IU vuorokaudessa raskauden aikana ei kuitenkaan todennäköisesti korjaa plasman retinolitasoa inoterseenin vaikutusmekanismin vuoksi, ja se saattaa olla haitallista äidille ja sikiölle.

Maksan toiminnan seuranta ja lääkemaksavaurio

Transaminaasien kohoamista esiintyy yleisesti inoterseenihoitoa saavilla potilailla. Myös vakavia lääkemaksavaurion tapauksia on raportoitu, mukaan lukien tapauksia, jotka ilmaantuivat pitkän ajan jälkeen (enimmillään 1 vuosi). Maksan toiminta on arvioitava ennen inoterseenihoidon aloittamista. Maksaentsyymiarvot on tarkistettava 4 kuukauden kuluttua inoterseenihoidon aloittamisesta ja vuosittain sen jälkeen tai useammin kliinisen tarpeen mukaan. Välitön, mieluiten 72 tunnin sisällä tehtävä kliininen arviointi ja maksan toiminnan tarkistaminen ovat tarpeen potilailla, jotka raportoivat mahdolliseen maksavaurioon viittaavia oireita, kuten väsymystä, ruokahaluttomuutta, oikeanpuoleista ylävatsakipua, tummavirtsaisuutta tai keltaisuutta. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, kunnes kliininen arviointi ja maksan toiminnan tarkistaminen on tehty. Jos potilaalla epäillään inoterseenin aiheuttamaa maksavauriota, inoterseenihoito on lopetettava pysyvästi.

Inoterseenia ei saa käyttää vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Maksasiirteen hylkiminen

Inoterseenin käyttöä ei ole arvioitu maksansiirtopotilailla kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.2). Maksasiirteen hylkimisestä on raportoitu inoterseenihoitoa saaneilla potilailla. Potilaita, joille on aiemmin tehty maksansiirto, on seurattava siirteen hylkimisen merkkien ja oireiden varalta inoterseenihoidon aikana. Näiden potilaiden maksa-arvot on mitattava kuukausittain. Inoterseenihoidon lopettamista tulee harkita potilailla, joiden elimistö hylkii maksasiirrettä hoidon aikana.

Varotoimenpiteet ennen inoterseenihoidon aloittamista

Trombosyyttimäärä, arvioitu glomerulusten suodatusnopeus (eGFR), virtsan proteiinin ja kreatiniinin suhde (UPCR), maksaentsyymiarvot, A-vitamiinitasot ja potilaan mahdollinen raskaus on tarkistettava ennen Tegsedi-hoidon aloittamista.

C-reaktiivisen proteiinin (CRP) ja trombosyyttien määrän ohimenevää lisääntymistä saattaa esiintyä joillakin potilailla inoterseenihoidon aloittamisen jälkeen. Tämä reaktio yleensä häviää spontaanisti muutaman vuorokauden hoidon jälkeen.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 1,5 ml eli, sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä antitromboottisia tai verihiutaleiden aggregaatiota estäviä lääkevalmisteita taikka verihiutaleiden määrää vähentäviä lääkkeitä, esimerkiksi asetyylisalisyylihappoa, klopidogreelia, varfariinia, hepariinia, pienimolekyylisiä hepariineja, tekijä Xa -estäjiä kuten rivaroksabaania ja apiksabaania sekä trombiinin estäjiä kuten dabigatraania (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Varovaisuutta on noudatettava nefrotoksisten lääkevalmisteiden ja muiden lääkkeiden samanaikaisessa käytössä jotka saattavat heikentää munuaisten toimintaa kuten sulfonamidit, aldosteroniantagonistit, anilidit, luonnolliset opiumalkaloidit ja muut opioidit (ks. kohta 4.4). Järjestelmällistä arviota inoterseenin ja potentiaalisesti nefrotoksisten lääkevalmisteiden yhteiskäytöstä ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Inoterseeni laskee A-vitamiinin plasmatasoja, mutta A-vitamiini on tärkeä normaalille sikiökehitykselle. Ei ole tietoa siitä, ovatko A-vitamiinilisät riittäviä vähentämään sikiöön kohdistuvaa riskiä (ks. kohta 4.4). Raskaus on sen vuoksi suljettava pois ennen inoterseenihoidon aloittamista, ja naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja inoterseenin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). A-vitamiinitasojen epätasapainon mahdollisesti aikaansaaman teratogeenisen riskin vuoksi inoterseenia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila edellytä inoterseenihoitoa. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä inoterseenihoidon aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö inoterseeni tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet inoterseenin metaboliittien erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Tegsedi-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Inoterseenin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja saatavissa. Eläinkokeet eivät ole osoittaneet inoterseenin vaikutuksia uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tegsedi-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Inoterseenihoidon aikana useimmin havaittuja haittavaikutuksia olivat tapaukset, jotka liittyivät injektiopaikan reaktioihin * (50,9 %). Muita yleisesti ilmoitettuja inoterseeniin liittyviä haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (31,3 %), päänsärky (23,2 %), kuume (19,6 %), perifeerinen edeema (18,8 %), vilunväristykset (17,9 %), oksentelu (15,2 %), anemia (13,4 %), trombosytopenia (13,4 %) ja trombosyyttiarvojen lasku (10,7 %).

Haittavaikutusten yhteenvedon taulukko

Taulukossa 2 on esitetty MedDRA:n elinjärjestelmän mukaiset haittavaikutukset. Jokaisessa elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan, useimmin esiintyvät vaikutukset ensin. Kussakin esiintymistiheyden ryhmässä haittavaikutukset on lueteltu vähentyvän

vakavuuden mukaisessa järjestyksessä. Kunkin haittavaikutuksen esiintymistiheyden luokka perustuu lisäksi seuraavaan: hyvin yleinen (≥ 1/10); yleinen (≥ 1/100, < 1/10); melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100); harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000); hyvin harvinainen (< 1/10 000); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2. Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen ilmenneiden haittavaikutusten luettelo

Elinjärjestelmä	**Hyvin yleinen**	**Yleinen**	**Melko harvinainen**	**Tuntematon**
Veri ja imukudos	Trombosytopenia Anemia Trombosyyttien väheneminen	Eosinofilia		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalun väheneminen		
Hermosto	Päänsärky			
Verisuonisto		Ortostaattinen hypotensio Hypotensio Hematooma		
Ruuansulatuselimistö	Oksentelu Pahoinvointi			
Maksa ja sappi		Transaminaasien kohoaminen		Lääkemaksavaurio
Iho ja ihonalainen kudos		Kutina Ihottuma		
Munuaiset ja virtsatiet		Glomerulonefriitti Proteinuria Munuaisten vajaatoiminta Akuutti munuaisvaurio Munuaisten toiminnan heikkeneminen		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume Vilunväreet Antopaikassa koetut reaktiot Perifeerinen edeema	Vilustumisen kaltainen sairaus Perifeerinen turvotus Injektiopaikan värjäytyminen		
Vammat ja myrkytykset		Kontuusio		

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Injektiopaikan reaktiot
Useimmin esiintyneitä tapahtumia olivat injektiopaikkaan liittyvät reaktiot (injektiopaikassa tuntuva kipu, eryteema, kutina, turvotus, ihottuma, kovettuminen, mustelmat ja verenvuoto). Nämä tapahtumat ovat tavallisesti itsestään rajoittuvia tai niitä voidaan hoitaa oireiden mukaisesti.

Trombosytopenia
Inoterseenin käyttöön liittyy trombosyyttien määrän väheneminen, mistä saattaa olla seurauksena trombosytopenia. Faasin 3 NEURO-TTR-tutkimuksessa havaitiin trombosyyttien määrän vähenemistä alle normaalin tason (140 x 10^9/l) 54 %:lla potilaista, jotka saivat inoterseenihoitoa, ja 13 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Vähenemistä alle 100 x 10^9/l havaittiin 23 %:lla potilaista, jotka saivat inoterseenihoitoa ja 2 %:lla lumelääkettä saaneista. Vahvistettu trombosyyttien määrä < 75 x 10^9/l todettiin 10,7 %:lla inoterseenihoitoa saaneista potilaista. Kolmella (3 %) potilaalla trombosyyttien määrä laski tasolle < 25 x 10^9/l, ja yksi näistä potilaista sai kuolemaan johtaneen kallonsisäisen verenvuodon. Potilaita on seurattava trombosytopenian varalta inoterseenihoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Immunogeenisuus

Keskeisessä, faasin 2/3 tutkimuksessa inoterseenihoitoa saaneista potilaista 30,4 % kehittivät lääkevasta-aineita 15 kuukauden pituisen hoidon jälkeen. Luonteenomaista lääkevasta-aineiden kehittymiselle inoterseenille oli myöhäinen alku (mediaani alkamisaika > 200 vuorokautta) ja matala titteri (keskeisessä tutkimuksessa mediaani huipputitteri oli 284). Lääkevasta-aineilla ei havaittu vaikutusta inoterseenin farmakokinetiikkaan (enimmäispitoisuus plasmassa [C_{max}], pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala [AUC] tai puoliintumisaika) tai tehoon, lääkevasta-aineiden läsnä ollessa, mutta potilailla, joilla oli lääkevasta-aineita, oli enemmän injektiopaikan reaktioita.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen tapahtuessa on annettava lääketieteellistä tukihoitoa, terveydenhuollon ammattilaisen konsultointi ja potilaan kliinisen tilan tarkka seuranta mukaan lukien.

Trombosyyttiarvoja ja munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: N07XX15

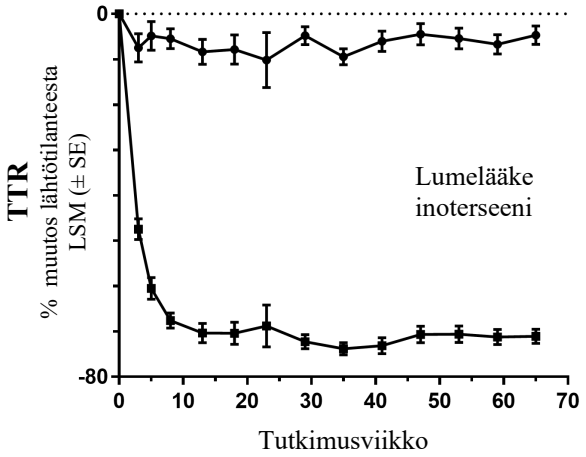
Vaikutusmekanismi

Inoterseeni on 2′-*O*-2-metoksietyyli (2′-MOE) fosforotioaatti-antisense-oligonukleotidi (ASO) humaanin transtyretiinin (TTR) tuotannon estäjä. Inoterseenin selektiivinen sitoutuminen TTR:n lähetti-RNA:han (mRNA) aiheuttaa sekä mutantin että villin tyypin (normaali) TTR mRNA:n tuhoutumisen. Tämä estää TTR-proteiinin synteesin maksassa, saaden aikaan maksan verenkiertoon erittämän mutantin ja villin tyypin TTR-proteiinin tason merkittävää laskua.

TTR on retinolia sitovan proteiinin 4 (RBP4) kuljettajaproteiini. RBP4 on A-vitamiinin (retinolin) pääasiallinen kuljettaja. TTR:n plasmatason laskun odotetaan sen vuoksi laskevan retinolin plasmatasoa alle normaalin alarajan.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Keskeisessä vaiheen 2/3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa arvioitiin ISIS 420915 -valmisteen tehoa ja turvallisuutta familiaalista amyloidineuropatiaa sairastavilla (NEURO-TTR), inoterseenihoitoa saaneiden ryhmässä havaittiin verenkierron TTR-tasojen voimakasta laskua koko 15 kuukauden hoitojakson ajan. Keskimääräiset prosentuaaliset muutokset lähtötilanteen seerumin TTR:ssä olivat vaihteluvälillä 68,41 % ja 74,03 % (mediaanin vaihteluväli: 74,64 % - 78,98 %) viikosta 13 viikkoon 65 (kuvio 1). Lumelääkeryhmässä keskimääräinen seerumin TTR-pitoisuus väheni 8,50 % viikolla 3 ja pysyi sen jälkeen melko muuttumattomana koko hoitojakson ajan.



Transtyretiini (TTR)
Pienimmän neliösumman keskiarvo (LSM)
Keskivirhe (SE)

Kuvio 1 Seerumin TTR-arvon pitkän ajanjakson prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta

Kliininen teho ja turvallisuus
NEURO-TTR-monikeskustutkimus, joka oli kaksoissokkoutettu ja lumelääkekontrolloitu, koostui 172 potilaasta, jotka saivat hoitoa perinnölliseen transtyretiiinivälitteiseen amyloidoosiin, johon liittyi polyneuropatian oireita (hATTR-PN). hATTR-PN-sairaus luokitellaan 3 vaiheeseen siten, että i) Vaiheen 1 potilaat eivät tarvitse apua liikkumiseen, ii) Vaiheen 2 potilaat tarvitsevat apua liikkumiseen, ja iii) Vaiheen 3 potilaat ovat pyörätuolipotilaita. Vaiheiden 1 ja 2 hATTR-PN-potilaat, joiden Neuropathy Impairment Score (NIS) oli ≥ 10 ja ≤ 130, otettiin mukaan pivotaaliseen NEURO-TTR-tutkimukseen. Tutkimuksessa analysoitiin 284 mg:n inoterseeniannosta, joka annettiin yhtenä injektiona ihon alle kerran viikossa 65 hoitoviikon ajan. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko inoterseenia tai lumelääkettä. Primaariset tehon päätetapahtumat olivat modifioidun Neuropathy Impairment Score + 7 testien (mNIS+7) yhteispistemäärän ja Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy (QoL-DN) -kyselylomakkeen kokonaispistemäärän muutos lähtötilanteesta viikkoon 66. Potilaat stratifioitiin sairauden vaiheen mukaan (vaihe 1 vs. vaihe 2), TTR-mutaation (V30M vs. ei-V30M) ja aiemman hoidon mukaan, jolloin potilaat olivat saaneet joko tafamidiisia tai diflunisaalia (kyllä vs. ei). Lähtökohtaiset väestötiedot ja sairauden piirteet on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3. Lähtötilanteen väestötiedot

	Lumelääke (N = 60)	Inoterseeni (N = 112)
Ikä (vuotta), keskiarvo (SD)	59,5 (14,05)	59,0 (12,53)
Ikä vähintään 65 vuotta, n (%)	26 (43,3)	48 (42,9)

Mies, n (%)	41 (68,3)	77 (68,8)
mNIS+7, keskiarvo (SD)	74,75 (39,003)	79,16 (36,958)
Norfolk QoL-DN, keskiarvo (SD)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Sairauden vaihe, n (%)		
Vaihe 1	42 (70,0)	74 (66,1)
Vaihe 2	18 (30,0)	38 (33,9)
V30M TTR mutaatio[1], n (%)		
Kyllä	33 (55,0)	56 (50,0)
Ei	27 (45,0)	56 (50,0)
Aiempi tafamidiisi- tai diflunisaali-hoito[1], n (%)		
Kyllä	36 (60,0)	63 (56,3)
Ei	24 (40,0)	49 (43,8)
hATTR-CM[2], n (%)	33 (55,0)	75 (66,4)
hATTR-PN-sairauden kesto[3] (kuukautta)		
keskiarvo (SD)	64,0 (52,34)	63,9 (53,16)
hATTR-CM-sairauden kesto[3] (kuukautta)		
keskiarvo (SD)	34,1 (29,33)	44,7 (58,00)

[1] Perustuen kliiniseen tietokantaan
[2] Määritetty kuvaamaan kaikkia potilaita, joilla on diagnosoitu perinnöllinen transtyretiinivälitteinen amyloidoosi, johon liittyy kardiomyopatia (hATTR-CM), tutkimukseen tullessa tai kaikukardiografiassa todettu vasemman kammion paksuus > 1,3 cm ilman aiempaa jatkuvaa hypertensiota
[3] Aika oireiden alkamisesta päivämäärään, jolloin potilas antoi tietoon perustuvan suostumuksensa
Muutettu neuropatian aiheuttaman toimintakykyvajauksen pisteytys (modified Neuropathy Impairment Score, mNIS)
Elämänlaatu diabeettisessa neuropatiassa (Quality of Life-Diabetic Neuropathy, QoL-DN)
Perinnöllinen transtyretiiniamyloidoosi-polyneuropatia (hATTR-PN)
Keskihajonta (SD)

Muutokset lähtötilanteesta molemmissa primaarisissa päätetapahtumissa (mNIS+7 ja Norfolk QoL-DN) osoittivat tilastollisesti merkitsevää hyötyä inoterseenihoidon hyväksi viikolla 66 (taulukko 4). Tulokset monissa sairauden piirteissä [TTR-mutaatio (V30M, ei-V30M)], ml. sairauden vaihe (Vaihe 1, Vaihe 2), aiempi tafamidiisi- tai diflunisaalihoito (kyllä, ei), hATTR-CM-sairauden olemassaolo (kyllä, ei) viikolla 66 osoittivat tilastollisesti merkitsevää hyötyä kaikissa alaryhmissä perustuen mNIS+7-yhteispistemäärään, ja kaikissa paitsi yhdessä näistä alaryhmistä (CM-kaikuryhmä; p=0,067) perustuen Norfolk QoL-DN:n kokonaispistemäärään (taulukko 5). Tulokset kaikissa mNIS+7:n komponenteissa ja Norfolk QoL-DN-yhteispistemäärien osa-alueissa olivat lisäksi johdonmukaisia primaarisen päätetapahtuman analyysin suhteen, osoittaen saatua hyötyä motorisissa, sensorisissa ja autonomisissa neuropatioissa (kuvio 2).

Taulukko 4. Primaarisen päätetapahtuman analyysi: mNIS+7 ja Norfolk QoL-DN

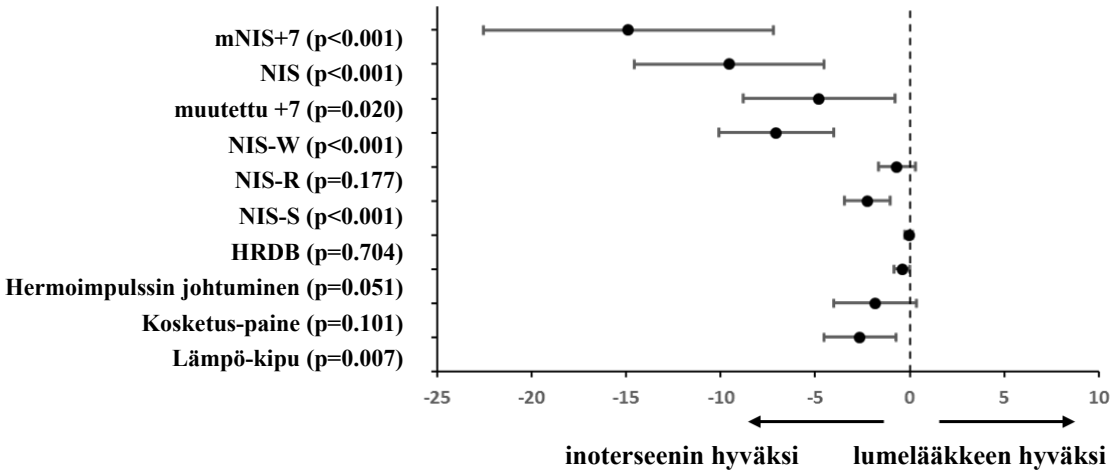
	mNIS+7		Norfolk-QOL-DN	
	Lumelääke (N=60)	Inoterseeni (N=112)	Lumelääke (N=60)	Inoterseeni (N=112)
Lähtötilanne				
n	60	112	59	111
Keskiarvo (SD)	74,75 (39,003)	79,165 (36,958)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Viikko 66 muutos				
n	60	112	59	111
LSM (SE)	25,43 (3,225)	10,54 (2,397)	12,94 (2,840)	4,38 (2,175)
95 % CI	19,11, 31,75	15,85, 15,24	7,38, 18,51	0,11, 8,64
Ero LSM:ssä (Tegsedi – lumelääke)		-14,89		-8,56
95 % CI		-22,55, 7,22		-15,42, -1,71

p-arvo		≤0,001		0,015

Elämänlaatu diabeettisessa neuropatiassa (Quality of Life-Diabetic Neuropathy, QoL-DN)
Keskihajonta (SD)
Pienimmän neliösumman keskiarvo (LSM)

Taulukko 5. Alaryhmien analyysi: mNIS+7 ja Norfolk QoL-DN

	mNIS+7			Norfolk QoL-DN		
		Muutos lähtötilanteesta inoterseeni – lumelääke			Muutos lähtötilanteesta inoterseeni – lumelääke	
Alaryhmä	n (lumelääke, inoterseeni)	LSM:n ero (SE)	P-arvo	n (lumelääke, inoterseeni)	LSM:n ero (SE)	P-arvo
Viikko 66						
V30M	32, 58	-13,52 (3,795)	p<0,001	32, 58	-8,14 (3,998)	p=0,042
Ei-V30	28, 54	-19,06 (5,334)	p<0,001	27, 53	-9,87 (4,666)	p=0,034
Vaiheen I sairaus	39, 74	-12,13 (3,838)	P=0,002	38, 73	-8,44 (3,706)	p=0,023
Vaiheen II sairaus	21, 38	-24,79 (5,601)	p<0,001	21,38	-11,23 (5,271)	p=0,033
Aiempi stabilisoijien käyttö	33, 61	-18,04 (4,591)	p<0,001	32, 60	-9,26 (4,060)	p=0,022
Aiemmin hoitoa saamaton	27, 51	1-4,87 (4,377)	p<0,001	27, 51	-10,21 (4,659)	p=0,028
CM-kaikuryhmä	33, 75	-14,94 (4,083)	p<0,001	33,75	-7,47 (4,075)	p=0,067
Ei-CM-kaikuryhmä	27, 37	-18,79 (5,197)	p<0,001	26, 36	-11,67(4,213)	p=0,006



Pienimmän neliösumman muutoksen ero lähtötilanteesta viikolla 66
(inoterseeni-lumelääke vaikutuksen suuruus, 95 % lv)

Pienimmän neliösumman keskiarvo (LSM)

Elämänlaatu diabeettisessa neuropatiassa (Quality of Life-Diabetic Neuropathy, QoL-DN)
Muutettu neuropatian aiheuttaman toimintakykyvajauksen pisteytys (modified Neuropathy Impairment Score, mNIS)
NIS-W: heikkoutta arvioiva osio
NIS-R: lihasten venytysheijasteita arvioiva osio
NIS-S: kliinistä tuntoaistimusta arvioiva osio
Sydämensyke syvän hengityksen aikana (HRDB)

Kuva 2 Pienimmän neliösumman (LSM) muutoksen ero lähtötilanteesta mNIS+7:n hoitoryhmien ja komponenttien välillä

Vasteen saaneiden mNIS+7-testin tulokset analysoitiin portaittain käyttämällä kynnysarvoina 0–30 pisteen välistä nousua lähtötilanteeseen (turvallisuuspopulaatiota käyttämällä). Analyysi osoitti, että inoterseenia saaneiden ryhmässä vastemäärä oli noin kaksinkertainen verrattuna lumelääkeryhmään jokaisella testatulla kynnysarvolla, mikä osoitti vasteen johdonmukaisuutta. Vasteen saaneeksi katsottiin tutkimuspotilas, jolla oli muutos lähtötilanteesta ja tämä muutos oli pienempi tai yhtä suuri kuin kynnysarvo. Tutkimuspotilaan katsotaan olevan ilman vastetta, jos hoito lopetettiin varhain mistä tahansa syystä tai jos viikon 66 tiedot puuttuvat. Tilastollinen merkitsevyys inoterseenin hyväksi osoitettiin kaikilla kynnysarvoilla yli 0-pisteen muutoksen.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Tegsedi-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa perinnöllisessä transtyretiinivälitteisessä amyloidoosissa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ihon alle antamisen jälkeen inoterseeni imeytyy nopeasti ja annosriippuvaisesti verenkiertoon, ja mediaaniaika plasman huippupitoisuuksien (C_{max}) saavuttamiseksi oli yleensä 2–4 tuntia.

Jakautuminen

Inoterseeni sitoutuu vahvasti ihmisen plasmaproteiineihin (> 94 %) ja sitoutumisen osuus on riippumaton pitoisuudesta. Inoterseenin näennäinen jakaantumistilavuus vakaassa tilassa on 293 l potilailla, joilla on perinnöllinen transtyretiinivälitteinen amyloidoosi (hATTR). Suuri jakaantumistilavuus on merkki siitä, että inoterseeni jakaantuu laajasti kudoksiin ihon alle annon jälkeen.

Biotransformaatio

Inoterseeni ei ole CYP450-metabolian substraatti ja se metaboloituu kudoksiin endonukleaasien kautta ja muodostaa lyhyempiä inaktiivisia oligonukleotideja, jotka ovat puolestaan eksonukleaasien substraatteja lisämetaboliaa varten. Muuttumaton inoterseeni on pääasiallinen verenkierrossa esiintyvä komponentti.

Eliminaatio

Inoterseenin eliminaatio tapahtuu metaboloitumalla kudoksissa ja erittymällä virtsaan. Sekä inoterseeni että sen lyhyemmät oligonukleotidimetaboliitit erittyvät ihmisen virtsaan. Alle 1 % vaikuttavaa ainetta esiintyy virtsassa 24 tunnin kuluessa annosta. Ihon alle annon jälkeen inoterseenin eliminaation puoliintumisaika on noin 1 kuukausi.

Erityisryhmät

Väestöfarmakokineettisen analyysin mukaan iällä, painolla, sukupuolella tai rodulla ei ole mitään kliinisesti relevanttia vaikutusta inoterseenille altistumiseen. Lopulliset arviot olivat rajalliset joissakin tapauksissa, sillä kovariaattien käyttö oli rajallinen potilaiden pienen kokonaislukumäärän vuoksi.

Iäkkäät
Mitään yleisiä eroja ei ollut havaittavissa muiden aikuisten ja ikääntyneiden potilaiden välillä.

Munuaisten vajaatoiminta
Väestöfarmakokineettinen analyysi viittaa siihen, ettei lievällä tai keskivaikealla munuaisten vajaatoiminnalla ole mitään kliinisesti relevanttia vaikutusta inoterseenin systeemiseen altistukseen. Tietoja ei ole saatavissa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta.

Maksan vajaatoiminta
Inoterseenin farmakokinetiikkaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu. Inoterseeni ei pääasiallisesti poistu maksametabolian kautta, eikä se ole CYP450-oksidaation substraatti. Se metaboloituu laajasti nukleaasien kautta kaikissa kudoksissa, joihin se jakautuu. Farmakokinetiikan ei siis odoteta muuttuvan lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologia

Trombosyyttien määrän vähenemistä havaittiin kroonisen toksisuuden tutkimuksissa hiirellä, rotalla ja apinalla, 1,4–2-kertaisilla AUC-arvoilla verrattuna ihmisen AUC:hen inoterseenin suosituksenmukaisilla terapeuttisilla annoksilla. Voimakasta trombosyyttien määrän vähenemistä, johon liittyi verenvuodon tai mustelmien lisääntymistä, havaittiin yksittäisillä apinoilla. Trombosyyttien määrä palautui normaaliin kun hoito lopetettiin, mutta laski vielä entuudestaan kun inoterseeni aloitettiin uudelleen. Tämä viittaa immuunivälitteiseen mekanismiin.

Laajaa ja jatkuvaa inoterseenin soluunottoa havaittiin kaikkien koe-eläinrotujen useiden elinten eri solutyypeissä, mukaan lukien monosyytit/makrofagit, munuaisten proksimaalinen tubulaarinen epiteeli, maksan Kupfferin solut ja histiosyyttiset soluinfiltraatit imusolmukkeissa ja injektiopaikoissa. Inoterseenin munuaiskertymään liittyi proteinuriaa rotalla, kun AUC oli 13,4-kertainen verrattuna ihmisen AUC:hen suositettua terapeuttista inoterseeniannosta käytettäessä. Lisäksi hiirellä ja rotalla todettiin kateenkorvan painon laskua lymfosyyttien poistumisen myötä. Apinoilla todettiin useissa elimissä lymfohistiosyyttisten solujen perivaskulaarista soluinfiltraatiota. Näitä pro-inflammatorisia elinmuutoksia havaittiin 1,4–6,6-kertaisilla AUC-arvoilla verrattuna ihmisen AUC:een suositettua terapeuttista annosta käytettäessä kaikilla koe-eläinroduilla ja niihin liittyi useiden plasman sytokiinien/kemokiinien arvon nousua.

Genotoksisuus/karsinogeenisuus

Inoterseenilla ei havaittu genotoksista potentiaalia *in vitro* eikä *in vivo,* eikä se ollut karsinogeeninen transgeenisille rasH2-hiirille.

Inoterseenin anto ihon alle Sprague-Dawley-rotalle enintään 94 viikon ajan käyttämällä viikoittaisia annoksia 0,5, 2 ja 6 mg/kg aikaansai ihonalaisen pleomorfisen fibrosarkooman ja ihonalaisen fibrosarkooman (monomorfinen tyyppi) annosriippuvaista ilmaantuvuutta injektiopaikassa tai injektiopaikkaa ympäröivällä alueella, kun käytettiin 2 ja 6 mg/kg:n annoksia viikossa. Näiden löydösten merkityksen ihmiselle katsotaan olevan pieni.

Lisääntymistoksikologia

Inoterseenilla ei osoitettu olevan vaikutusta hedelmällisyyteen, alkion, sikiön tai syntymän jälkeiseen kehitykseen hiirellä ja kaniinilla käytettäessä noin 3-kertaista annosta verrattuna ihmiselle suositeltuun vastaavaan maksimiannokseen. Inoterseenin kulkeutuminen maitoon oli vähäistä hiirellä. Inoterseenilla ei kuitenkaan ole farmakologista vaikutusta hiireen tai kaniiniin. Sen vuoksi näissä tutkimuksissa voitiin kuvailla vain inoterseenin kemiaan liittyviä vaikutuksia. Mitään vaikutusta alkion ja sikiön kehitykseen ei siitä huolimatta todettu hiirispesifistä inoterseenin analogia käytettäessä hiirellä, mihin liittyi TTR mRNA:n ilmentymisen estyminen noin 60-prosenttisesti (yksilöllinen vähenemä enimmillään 90 %).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektioita varten käytettävä vesi
Suolahappo (pH:n säätöön)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

Tegsedi voidaan säilyttää ilman jääkaappia enintään 6 viikon ajan alle 30 °C:n asteessa. Jos valmistetta ei käytetä 6 viikon kuluessa, se on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

1,5 ml liuosta tyypin I lasisessa esitäytetyssä ruiskussa.

Alusta, jossa on pois repäistävä kansi.

Pakkaukset sisältävät 1 tai 4 esitäytettyä ruiskua. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Tegsedi on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa. Liuoksen on oltava kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista. Jos liuos on sameaa tai siinä näkyy hiukkasia, sisältöä ei saa injisoida.

Kutakin esitäytettyä ruiskua saa käyttää vain kerran, minkä jälkeen ruisku on laitettava terävien jätteiden säiliöön hävittämistä varten.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6. heinäkuuta 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24. maaliskuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on ennen Tegsedin markkinoille tuloa sovittava kussakin jäsenvaltiossa kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusmateriaalin sisällöstä ja muodosta, ml. viestintävälineet, jakelujärjestelyt ja kaikki muut ohjelmaan liittyvät seikat.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Tegsedi on markkinoilla, kaikille Tegsedi-hoitoa oletettavasti saaville potilaille annetaan (lompakkoon sopiva) potilaskortti. Tarkoituksena on ehkäistä ja/tai minimoida trombosytopenian, glomerulonefriitin ja maksatoksisuuden merkittäviä tunnistettuja riskejä, A-vitamiinin puutoksesta aiheutuvan silmän toksisuuden sekä maksasiirteen hylkimisen merkittävää mahdollista riskiä. Lisäksi potilaita on muistutettava:
- pitämään mukanaan potilaskortti kaikkina aikoina hoidon aikana ja vielä 8 viikon ajan hoidon lopettamisesta,
- trombosytopenian, glomerulonefriitin, maksatoksisuuden, A-vitamiinin puutoksen aiheuttaman silmän toksisuuden ja maksasiirteen hylkimisen oireista ja löydöksistä ja korostettava, että ne voivat olla vaikeita tai kuolemaan johtavia, sekä neuvottava potilaita

ottamaan heti yhteys lääkäriin tai menemään ensiapuasemalle, jos tällaisia merkkejä ja oireita ilmaantuu,
- käymään kaikissa lääkärin määräämissä veri- tai virtsakokeissa,
- ottamaan mukaan luettelo kaikista muista käytössään olevista lääkevalmisteista terveydenhuollon ammattilaisen luona käydessään.

Sen lisäksi että potilaskortissa on oltava lääkärin yhteystiedot ja kehotus ottamaan yhteyttä tarvittaessa, potilaskortin täytyy myös sisältää:

- varoitus terveydenhuollon ammattilaisille siitä, että potilas ottaa Tegsediä, mukaan lukien Tegsedin käyttöaiheet ja tärkeimmät turvallisuuteen liittyvät tiedot,

- varoitus terveydenhuollon ammattilaisille siitä, että trombosytopenian ja glomerulonefriitin riskien vuoksi potilaan veren trombosyyttimäärää on seurattava vähintään 2 viikon välein koko inoterseenihoidon aikana, ja virtsan proteiinin ja kreatiniinin suhdetta ja arvioitua glomerulusten suodatusnopeutta on seurattava vähintään 3 kuukauden välein tai useammin kliinisen tarpeen mukaan aikaisempaan krooniseen munuaissairauteen ja/tai munuaisten amyloidoosiin perustuen,

- varoitus terveydenhuollon ammattilaisille siitä, että trombosyyttimäärän laskiessa alle 25 x 10^9/l Tegsedi-hoito on pysyvästi lopetettava ja kortikosteroidihoito on suositeltavaa,

- varoitus terveydenhuollon ammattilaisille siitä, että verihiutaleiden määrää, virtsan proteiinin ja kreatiniinin suhdetta (UPCR) ja arvioitua glomerulusten suodatusnopeutta (eGFR) on tarkkailtava 8 viikon ajan hoidon lopettamisesta,

- varoitus terveydenhuollon ammattilaisille siitä, että glomerulonefriittidiagnoosin varmistuttua potilaan Tegsedi-hoito on pysyvästi lopetettava ja immunosuppressiivisen hoidon varhaista aloittamista on harkittava,

- varoitus terveydenhuollon ammattilaisille siitä, että Tegsedi on vasta-aiheinen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Maksan toiminta on tarkistettava ennen Tegsedi-hoidon aloittamista. Välitön, mieluiten 72 tunnin sisällä tehtävä kliininen arviointi ja maksan toiminnan tarkistaminen ovat tarpeen potilailla, jotka raportoivat mahdolliseen maksavaurioon viittaavia oireita. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, kunnes kliininen arviointi ja maksan toiminnan tarkistaminen on tehty,

- varoitus terveydenhuollon ammattilaisille siitä, että Tegsedi-hoito on lopetettava pysyvästi lääkemaksavaurion tapauksessa,

- varoitus terveydenhuollon ammattilaisille siitä, että maksaentsyymien arvot on mitattava 4 kuukauden kuluttua Tegsedi-hoidon aloittamisesta ja vuosittain sen jälkeen tai useammin kliinisen tarpeen mukaan maksan vajaatoimintatapausten varalta. Potilaita, joille on aikaisemmin tehty maksansiirto, on seurattava siirrännäisen hylkimisreaktion oireiden ja löydösten varalta Tegsedi-hoidon aikana. Näille potilaille on tehtävä maksan toimintakoe kuukausittain,

- varoitus terveydenhuollon ammattilaisille siitä, että jos potilaalle kehittyy A-vitamiinin puutokseen viittaavia silmäoireita, potilaan ohjaamista silmälääkärin tarkastukseen suositellaan,

- varoitus terveydenhuollon ammattilaisille siitä, että Tegsedi-hoidon lopettamista tulee harkita potilailla, joiden elimistö hylkii maksasiirrettä hoidon aikana.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tegsedi 284 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
inoterseeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra sisältää 189 mg inoterseenia (inoterseeninatriumina).
Yksi esitäytetty ruisku sisältää 284 mg inoterseenia (inoterseeninatriumina) 1,5 millilitrassa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: kloorivetyhappoa, natriumhydroksidia, injektioita varten käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 esitäytetty ruisku
4 esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.
Ainoastaan kertakäyttöön
Nosta tästä ja vedä auki

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.
Voidaan potilaalle toimittamisen jälkeen säilyttää 6 viikon ajan alle 30 °C:ssa. Jos valmistetta ei käytetä, se on hävitettävä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tegsedi

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ALUSTAN POIS REPÄISTÄVÄ KANSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tegsedi 284 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
inoterseeni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Akcea Therapeutics

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

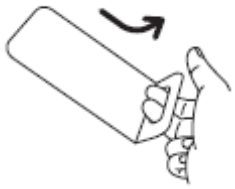
EXP

4. ERÄNUMERO

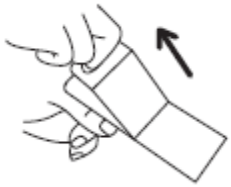
Lot

5. MUUTA

Ihon alle



.
1. Taivuta ja katkaise



2. Vedä auki

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT

ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Tegsedi 284 mg injektioneste
inoterseeni
Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1,5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Tegsedi 284 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
inoterseeni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Tegsedi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tegsediä
3. Miten Tegsediä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tegsedin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tegsedi on ja mihin sitä käytetään

Tegsedi sisältää vaikuttavaa ainetta inoterseeniä. Sitä käytetään perinnöllisen transtyretiinivälitteisen amyloidoosin hoitoon aikuispotilaille. Perinnöllinen transtyretiinivälitteinen amyloidoosi on geneettinen sairaus, joka aiheuttaa transtyretiiniksi kutsutun proteiinin pienten säikeiden kerääntymistä kehosi elimiin estäen niiden kunnollista toimintaa. Tegsedi-valmistetta käytetään silloin, kun sairaus aiheuttaa polyneuropatian (hermovaurion) oireita.

Inoterseeni, on lääketyyppi nimeltään antisense oligonukleotidin estäjä. Se toimii vähentämällä maksan transtyretiinituotantoa ja vähentää siten transtyretiinisäikeiden elimistöön kerääntymisen ja siitä johtuvien oireiden riskiä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tegsedi-valmistetta

Älä käytä Tegsedi-valmistetta
- jos olet allerginen inoterseenille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos koetulokset osoittavat, että sinulla on liian pieni määrä trombosyyttejä eli verihiutaleita, jotka kasautuvat yhteen ja auttavat veren hyytymisessä
- jos munuaisten toimintaa mittaavat kokeet tai virtsan proteiini viittaavat vaikeaan munuaisongelmaan
- jos maksasi toiminta on voimakkaasti heikentynyt (maksan vajaatoiminta).

Varoitukset ja varotoimet

Ennen Tegsedi-hoidon aloittamista lääkäri tekee verisolumittauksen, tarkistaa maksan ja munuaisten toiminnan, A-vitamiinitason ja virtsan proteiinitason. Sinulle saatetaan tehdä myös raskaustesti sen varmistamiseksi, ettet ole raskaana. Ellei lääkäri nimenomaisesti niin neuvo, sinulle annetaan Tegsedi-valmistetta ainoastaan, jos nämä kaikki arvot ovat hyväksyttävällä tasolla ja raskaustestisi tulos on

negatiivinen. Lääkäri toistaa nämä kokeet säännöllisesti hoidon aikana. On tärkeää, että käyt säännöllisesti veri- ja virtsakokeissa niin kauan, kuin käytät Tegsediä.

Trombosytopenia
Tegsedi saattaa vähentää veren hyytymisestä vastaavien solujen (trombosyytit) määrää ja tämä saattaa johtaa trombosytopenia-nimiseen sairauteen milloin tahansa Tegsedi-hoidon aikana (ks. kohta 4). Kun sinulla ei ole riittävästi trombosyyttejä, kuten trombosytopeniassa, veresi ei ehkä hyydy riittävän nopeasti verenvuodon lopettamiseksi. Tästä voi olla seurauksena mustelmia sekä muita vakavampia ongelmia, kuten liiallinen verenvuoto ja elimistön sisäinen verenvuoto. Lääkäri tarkistaa verikokeilla trombosyyttimäärän ennen hoitoa ja säännöllisesti koko Tegsedi-hoidon aikana. On tärkeää, että sinulle tehdään nämä säännölliset verikokeet Tegsedi-valmisteen käytön aikana, koska trombosyyttien vähäisyys voi aiheuttaa vakavan verenvuodon riskin. Jos lopetat Tegsedi-valmisteen käyttämisen, veresi pitää tarkistaa 8 viikon kuluttua lopettamisesta.

Sinun on mentävä lääkärin vastaanotolle heti, jos sinulla ilmenee selittämättömiä mustelmia tai ihottumaa, joka esiintyy pieninä punaisina laikkuina iholla (petekioita, eli hiussuonipurkaumia), ihorikon aiheuttamaa verenvuotoa, joka ei lopu tai tihkuu, ikenien tai nenän verenvuotoa, verta virtsassa tai ulosteessa, taikka silmän valkuaisten verenvuotoa. Hae pikaista apua, jos sinulla esiintyy niskajäykkyyttä tai epätavallista ja voimakasta päänsärkyä, sillä nämä oireet saattavat olla aivoverenvuodon aiheuttamia.

Glomerulonefriitti / munuaisvaivat
Glomerulonefriitti on munuaissairaus, jolloin munuaiset eivät toimi kunnolla tulehduksen ja munuaisvaurion vuoksi. Muutamille inoterseenihoitoa saaneille on kehittynyt tämä sairaus. Glomerulonefriitin oireita ovat vaahtoava virtsa, vaaleanpunainen tai ruskea virtsa, verta virtsassa ja epätavallisen vähäinen virtsamäärä.

Munuaisten toiminta on heikentynyt joillakin inoterseenia saaneilla potilailla, vaikka heillä ei ollut glomerulonefriittia.

Lääkäri tarkistaa munuaistesi toiminnan ennen hoitoa ja säännöllisesti Tegsedi-hoidon aikana. On tärkeää, että sinulle tehdään nämä säännölliset verikokeet Tegsedi-valmisteen käytön aikana, koska tämän valmisteen käyttöön liittyy munuaisvaivojen riski. Jos lopetat Tegsedi-valmisteen käyttämisen, munuaisten toiminta on tarkistettava 8 viikon kuluttua lopettamisesta. Jos sinulle kehittyy glomerulonefriitti, lääkäri antaa sinulle hoitoa tähän sairauteen.

A-vitamiinin puutos
Tegsedi voi alentaa kehosi A-vitamiinitasoa (tunnetaan myös nimellä retinoli). Lääkäri tarkistaa tason ja jos se on alhainen jo entuudestaan, se pitää korjata ja mahdollisten oireiden on hävittävä ennen kuin aloitat Tegsedi-hoidon. Alhaisen A-vitamiinitason oireita ovat:

- silmien kuivuminen, heikko näkökyky, pimeänäön heikentyminen, näön sameus tai utuisuus

Jos sinulla on näkökyvyn ongelmia tai mitä tahansa muita silmäongelmia käyttäessäsi Tegsedi-valmistetta, sinun on keskusteltava lääkärin kanssa. Lääkäri saattaa lähettää sinut silmälääkärille tarkistukseen, jos siihen on tarvetta.

Lääkäri neuvoo sinua ottamaan päivittäin A-vitamiinilisää Tegsedi-hoidon aikana.

Sekä liiallinen että liian vähäinen A-vitamiinin saanti voi olla haitallista vielä syntymättömän lapsesi kehitykselle. Sen vuoksi raskaus on poissuljettava ennen Tegsedi-hoidon aloittamista sellaisten naisten kohdalla, jotka voivat tulla raskaaksi, ja luotettavaa ehkäisyä on käytettävä (ks. alla oleva kohta Raskaus ja imetys).

Jos suunnittelet raskaaksi tulemista, sinun on lopetettava inoterseenin ja A-vitamiinilisän käyttö ja varmistettava, että A-vitamiinitasosi ovat palautuneet normaaliin ennen hedelmöittymisen aikeita.

Jos tulet raskaaksi, sinun on lopetettava inoterseenin käyttö. Tegsedi-valmisteen pidentyneen

aktiivisuuden vuoksi alhaiset A-vitamiinitasosi saattavat pysyä edelleen alhaisina. Ei tiedetä, onko A-vitamiinilisän käytön jatkaminen vuorokausiannoksella 3000 IU (kansainvälistä yksikköä) haitallista syntymättömälle lapsellesi raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, mutta tätä suurempaa annosta ei pidä ottaa. Sinun on jatkettava A-vitamiinilisän ottamista raskauden toisen ja viimeisen kolmanneksen aikana, elleivät A-vitamiinitasosi ole vielä palautuneet normaaliin, sillä viimeisen raskauskolmanneksen aikana on olemassa A-vitamiinin puutoksen lisääntynyt riski.

Maksavaurio ja seuranta
Tesgedi saattaa aiheuttaa vakavia maksaongelmia. Ennen kuin aloitat inoterseenin ottamisen, sinulle on tehtävä verikoe, jolla varmistetaan, että maksasi toimii normaalisti. Lisäksi näitä verikokeita on tehtävä säännöllisesti Tegsedi-hoidon aikana. On tärkeää, että käyt näissä verikokeissa säännöllisesti niin kauan, kuin otat Tegsedi-valmistetta.

Maksasiirteen hylkiminen
Keskustele lääkärisi kanssa ennen Tegsedi-hoidon aloittamista, jos olet saanut maksasiirteen. Maksasiirteen hylkimisestä on raportoitu Tegsedi-hoitoa saaneilla potilailla. Lääkäri tarkkailee sinua säännöllisesti tämän varalta Tegsedi-hoidon aikana.

Lapset ja nuoret
Tegsedi-valmistetta ei pidä käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa.

Muut lääkkeet ja Tegsedi
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos otat, olet äskettäin ottanut tai saatat käyttää muita lääkkeitä. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos jo saat seuraavia lääkehoitoja:
- Lääkkeet, jotka estävät veritulppia tai vähentävät trombosyyttien määrää veressä, esim. asetyylisalisyylihappo, hepariini, varfariini, klopidogreeli, rivaroksabaani ja dabigatraani.
- Lääkkeet, jotka saattavat muuttaa munuaisten toimintaa tai aiheuttaa munuaisvaurion, esim. sulfonamidit (käytetään bakteerilääkkeenä), anilidit (käytetään kuumeen, särkyjen ja kipujen hoidossa), aldosteroniantagonistit (käytetään diureettina) ja luonnolliset opiumalkaloidit ja muut opioidit (käytetään kivun hoidossa).

Raskaus ja imetys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Tegsedi laskee elimistösi A-vitamiinitasoa, joka on tärkeä sikiön normaalille kehittymiselle raskauden aikana. Ei tiedetä, voiko A-vitamiinilisän käyttö kumota mahdollisesti kehittyvän A-vitamiinipuutoksen riskin syntymättömän lapsesi terveydelle (ks. yllä oleva kohta *Varoitukset ja varotoimet*). Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä ja raskaus on poissuljettava ennen Tegsedi-hoidon aloittamista.

Raskaus
Sinun ei pidä käyttää Tegsedi-valmistetta, jos olet raskaana, ellei lääkäri nimenomaisesti sitä määrää.

Imetys
Inoterseeni saattaa kulkeutua rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Keskustele lääkärin kanssa, pitääkö sinun lopettaa imettäminen tai Tegsedi-hoito.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Tegsedi-valmisteen käytön ei ole osoitettu vaikuttavan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

Tegsedi sisältää natriumia
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 1,5 ml, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Tegsedi-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositeltu annos on yksi Tegsedi-annos, joka on 284 mg inoterseenia.

Annokset on otettava kerran viikossa. Kaikki seuraavat annokset pistetään kerran viikossa samana viikonpäivänä.

Annostapa

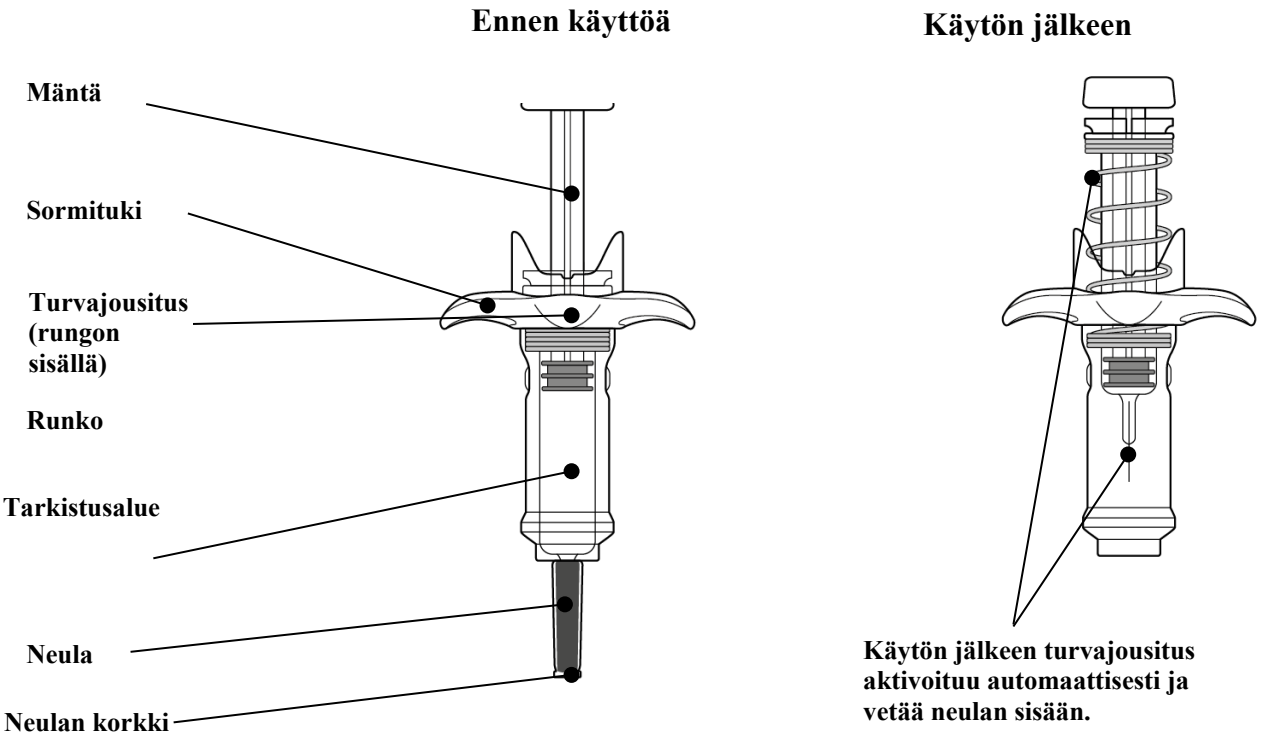
Tegsedi on tarkoitettu pistettäväksi ihon alle ainoastaan.

Käyttöohjeet

Ennen kuin käytät esitäytettyä ruiskua, lääkärin on näytettävä sinulle tai huoltajallesi, kuinka sitä käytetään oikein. Jos sinulla tai huoltajallasi on kysyttävää, kääntykää lääkärin puoleen.

Lue käyttöohjeet ennen kuin aloitat käyttää esitäytettyä ruiskua ja joka kerta kun saat uuden lääkemääräyksen. Se saattaa sisältää uusia tietoja.

Osat



Yksi esitäytetty ruisku sisältää yhden annoksen ja on ainoastaan kertakäyttöä varten.

VAROITUKSET

Älä poista neulan korkkia ennen kuin olet näiden ohjeiden **Vaiheessa 6** ja valmis pistämään Tegsedi-valmisteen;
Älä jaa ruiskusi käyttöä kenenkään muun kanssa äläkä käytä ruiskua uudelleen;
Älä käytä, jos esitäytetty ruisku putoaa kovalle pinnalle tai on vaurioitunut;
Esitäytetty ruisku **ei saa** jäätyä;
Jos mitä tahansa yllä kuvatuista tapahtuu, hävitä esitäytetty ruisku laittamalla se neulan lävistyksen kestävään (terävien esineiden) jätesäiliöön ja ota käyttöön uusi esitäytetty ruisku.

VALMISTELU

1. Kokoa tarvikkeet

- 1 esitäytetty ruisku jääkaapista
- 1 alkoholilla kostutettu pyyhe (ei kuulu pakkaukseen)
- 1 sideharso tai vanutuppo (ei kuulu pakkaukseen)
- 1 lävistyksen kestävä (terävien esineiden) jätesäiliö (ei kuulu pakkaukseen)

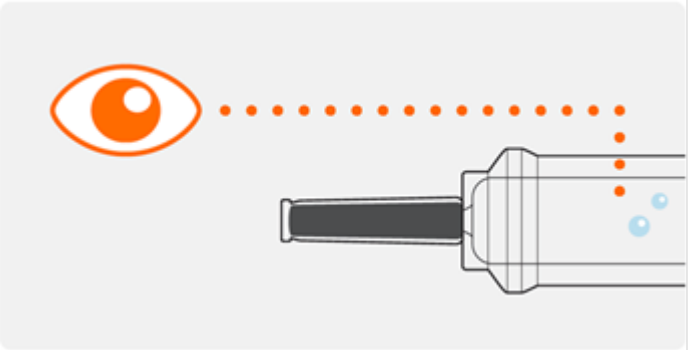
Älä pistä lääkettä ennen kuin olet koonnut luetellut tarvikkeet.

2. Valmistaudu käyttämään esitäytettyä ruiskua

- Ota muovinen alusta pakkauksesta ja tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä. Älä käytä, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on mennyt ohi.
- Anna esitäytetyn ruiskun lämmetä huoneenlämpöiseksi (20 °C – 25 °C) 30 minuutin ajan ennen pistämistä. **Älä** lämmitä esitäytettyä ruiskua millään muulla tavoin. **Älä** esimerkiksi lämmitä sitä mikrossa tai kuumassa vedessä, taikka lähellä muita lämmönlähteitä.
- Ota esitäytetty ruisku alustasta pois pitämällä kiinni ruiskun runko-osasta.

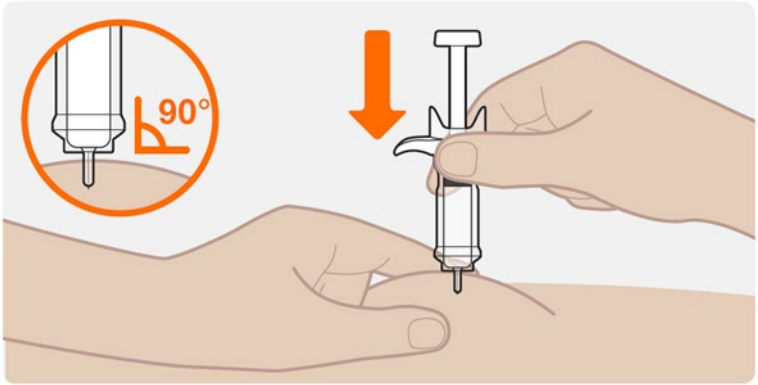
  Älä liikuta mäntää.

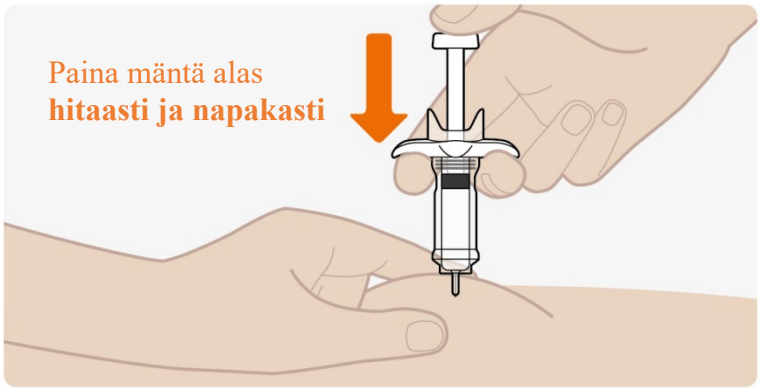
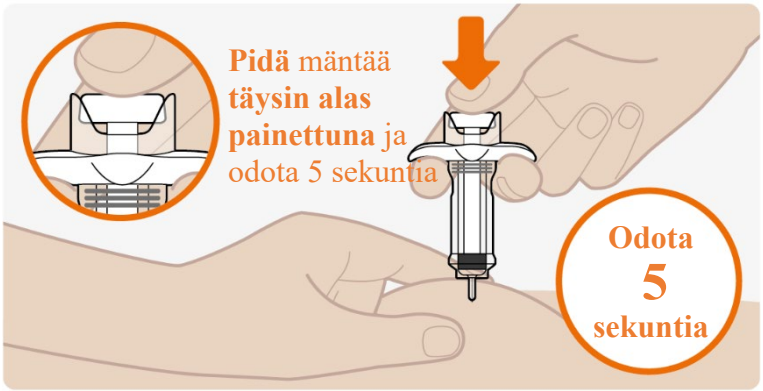
3. Tarkista esitäytetyssä ruiskussa oleva lääke

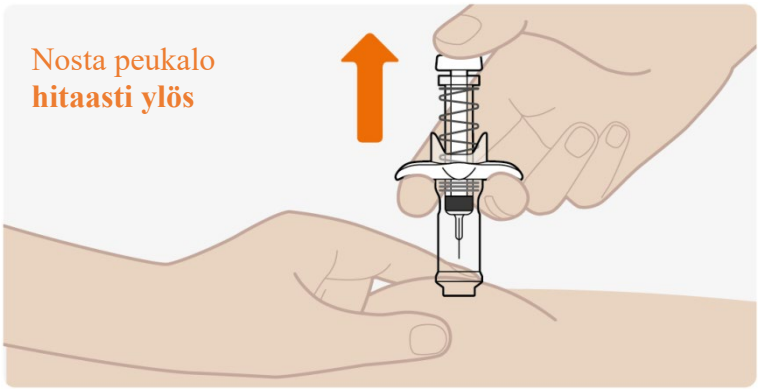


Ks. tarkistusaluetta ja varmista, että liuos on kirkas ja väritön tai vaalean keltaista. Jos liuoksessa näkyy ilmakuplia, se on normaalia. Sille ei tarvitse tehdä mitään.
Älä käytä, jos liuoksessa näkyy sameutta, värjäytymistä, tai siinä on hiukkasia.
Jos liuos näyttää samealta, värjäytyneeltä tai siinä on hiukkasia, hävitä esitäytetty ruisku laittamalla se neulan lävistyksen kestävään (terävien esineiden) jätesäiliöön, ja ota käyttöön uusi esitäytetty ruisku.

4. Valitse injektiopaikka	
	Valitse pistoksen paikka vatsan iholta tai reiden etusivulta. Pistoksen paikka voi myös olla olkavarren ulkosivulla, jos Tegsedi-valmisteen antaa hoitaja. **Älä** pistä napaa ympäröivälle 3 cm:n levyiselle alueelle. **Älä** pistä samaan paikkaan joka kerta. **Älä** pistä ihoon, joka on mustelmilla, arka, punainen tai kova. **Älä** pistä alueelle, jossa on tatuointeja, arpia tai ihovaurioita. **Älä** pistä vaatteiden läpi.
5. Puhdista injektiopaikka	
	Pese kädet vedellä ja saippualla. Puhdista pistospaikka alkoholiin kostutetulla pyyhkeellä pyöröliikkein. Anna ilman kuivattaa iho. Älä enää koske aluetta ennen kuin annat pistoksen.

INJEKTIO (PISTOS)	
6. Poista neulan korkki	
	Pidä esitäytetyn ruiskun rungosta kiinni siten, että neula osoittaa sinusta poispäin. Poista neulan korkki vetämällä se suoraan pois. Älä poista sitä kiertämällä. Neulan päässä voi näkyä pisara liuosta. Se on normaalia. Pidä kätesi poissa männältä, jotta et työnnä sitä ennen kuin olet valmis pistämään. **Älä** poista neulan korkkia ennen kuin välittömästi ennen pistoksen antamista. **Älä** vedä korkkia pois samalla kun pidät kiinni esitäytetyn ruiskun männästä. Pidä aina kiinni esitäytetyn ruiskun runko-osasta. **Älä** anna neulan koskea mitään pintoja. **Älä** poista ilmakuplia esitäytetystä ruiskusta. **Älä** laita neulan korkkia takaisin esitäytettyyn ruiskuun.
7. Pistä neula ihoon	
	Pidä esitäytetystä ruiskusta kiinni yhdellä kädellä. Pidä kiinni injektiopaikkaa ympäröivästä ihosta kuten terveydenhuollon ammattilainen on neuvonut. Nipistä injektiopaikan ihoa varovasti tai anna pistos nipistämättä ihoa. Pistä neula hitaasti valitsemaasi injektiopaikkaan 90 asteen kulmassa, kunnes neula on täysin ihon alla. **Älä** pidä kiinni esitäytetystä ruiskusta männän kohdalta äläkä työnnä mäntää neulan pistämiseksi ihon alle.

8. Aloita pistos	
	Työnnä mäntä hitaasti ja napakasti kokonaan alas, kunnes lääke on pistetty. Varmista, että neula pysyy täysin ihon alla injektiopaikassa, kun pistät lääkkeen. On tärkeää, että mäntä työnnetään alas täysin. Esitäytetystä ruiskusta saattaa kuulua klik-ääni, kun työnnät mäntää alas. Se on normaalia. Se **ei tarkoita** sitä, että pistos on valmis. Mäntä voi tuntua jäykältä pistoksen loppua kohti. Voi olla tarpeellista painaa mäntää hiukan lujemmin varmistaaksesi, että olet työntänyt sen niin pitkälle kuin se menee. **Älä** päästä irti männästä.
9. Paina mäntä alas	
	Paina mäntää napakasti pistoksen lopussa. Pidä mäntää täysin alas painettuna ja odota **5 sekuntia**. Jos päästät männästä irti liian nopeasti, osa lääkkeestä voi mennä hukkaan. Mäntä alkaa nousta automaattisesti, mikä tarkoittaa sitä, että se on työnnetty täysin alas. Paina mäntää uudelleen alas, jos mäntä ei ala nousta automaattisesti.

10. Päätä pistos	
	Nosta mäntä ylös hitaasti ja anna turvajousen työntää mäntä ylös automaattisesti. Neulan pitäisi nyt olla turvallisesti esitäytetyn ruiskun sisällä, ja turvajousi näkyy männän ulkopuolella. Kun mäntä pysähtyy, pistoksesi on valmis. Jos mäntä ei nouse automaattisesti, kun vapautat paineen, se tarkoittaa sitä, että turvajousi ei aktivoitunut, ja sinun on painettava mäntää jälleen mutta lujemmin. **Älä** vedä männästä käsin. Nosta koko esitäytetty ruisku suoraan ylös. **Älä** yritä laittaa korkkia uudelleen sisäänvedetyn neulan päälle. **Älä** hiero injektiopaikkaa.
HÄVITTÄMINEN JA HUOLELLISUUS	
Hävitä käytetty esitäytetty ruisku	
	Laita käytetty esitäytetty ruisku terävien esineiden jätesäiliöön heti käytön jälkeen. Älä hävitä esitäytettyä ruiskua talousjätteiden mukana.

Jos käytät enemmän Tegsedi-valmistetta kuin sinun pitäisi
Ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan, tai mene heti sairaalan ensiapuosastolle siitäkin huolimatta, ettei sinulla ole mitään oireita.

Jos unohdat käyttää Tegsedi-valmistetta
Jos unohdat ottaa Tegsedi-annoksen, sinun on otettava seuraava annos mahdollisimman pian, ellei seuraava annosaikataulun mukainen annos ole seuraavan kahden vuorokauden kuluessa, missä tapauksessa unohtunut annos on jätettävä väliin ja seuraava annos otettava annosaikataulun mukaisesti.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Tegsedi-valmisteen käytön
Älä lopeta Tegsedi-valmisteen käyttöä, ellei lääkäri niin määrää.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset
Jos sinulla esiintyy mitä tahansa seuraavista haittavaikutuksista, lopeta Tegsedi-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin:
- Oireet, jotka voivat olla glomerulonefriitin merkki (jolloin munuaiset eivät toimi kunnolla), kuten vaahtoava virtsa, vaaleanpunainen tai ruskeanvärinen virtsa, verta virtsassa tai virtsamäärä on tavanomaista vähempää. Glomerulonefriitti on yleinen inoterseenin haittavaikutus (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä).
- Oireet, jotka voivat olla trombosytopenian merkki (jolloin veri ei hyydy verihiutaleiden alhaisen määrän vuoksi), kuten selittämättömät mustelmat tai ihottuma (nimeltään petekia), joka koostuu pienistä punaisista laikuista iholla, ihorikon aiheuttamaa verenvuotoa, joka ei lopu tai tihkuu, ikenien tai nenän verenvuoto, verta virtsassa tai ulosteessa tai silmän valkuaisen verenvuoto.
- Oireet, jotka voivat olla maksavaurion merkki, kuten silmien tai ihon keltaisuus, tumma virtsa, ihon kutina, oikeanpuoleinen ylävatsakipu, ruokahaluttomuus, lisääntynyt verenvuoto- tai mustelmataipumus tai väsymys.

Hae pikaista apua, jos sinulla esiintyy niskan jäykkyyttä tai epätavanomaista ja kovaa päänsärkyä, sillä nämä oireet voivat olla aivoverenvuodon aiheuttamia. Verihiutaleiden alhainen määrä on hyvin yleinen inoterseenin haittavaikutus (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä).

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleinen (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)
- Punaisten verisolujen väheneminen, mikä voi aiheuttaa ihon kalpenemista sekä heikkoutta tai hengästyneisyyttä (anemia)
- Päänsärky
- Oksentelu tai pahoinvointi (huono olo)
- Lämmön nousu
- Paleleminen (vilunväreet) tai täriseminen
- Injektiopaikan kipu, punoitus, kutina tai mustelmat
- Nilkkojen, jalkojen tai sormien turvotus (perifeerinen edeema)

Yleinen (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- Eosinofiileiksi kutsuttujen valkoisten verisolujen määrän nousu (eosinofilia)
- Ruokahalun väheneminen
- Pyörrytyksen tai huimauksen tunne, erityisesti seisaalleen noustessa (alhainen verenpaine, hypotensio)
- Mustelmat
- Veren kertyminen kudoksiin, mikä saattaa näyttää samalta kuin vaikeat mustelmat (hematooma, verenpurkauma)
- Kutina
- Ihottuma
- Munuaisvaurio, jonka seurauksena on munuaisten toiminnan heikkeneminen tai munuaisten vajaatoiminta
- Veri- ja virtsakokeiden tulosten muutokset (tämä saattaa olla maksa- tai munuaisvaurion merkki)
- Vilustumisen kaltaiset oireet kuten korkea kuume, säryt ja vilunväreet (influenssan kaltainen sairaus)

- Injektiopaikan turvotus tai ihon värjäytyminen

Melko harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)
- Allerginen reaktio

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tegsedi-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa, alustassa ja esitäytetyssä ruiskussa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän "EXP" jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
Ei saa jäätyä.
Tegsedi voidaan säilyttää ilman jääkaappia enintään 6 viikon ajan alle 30 °C:n asteen lämpötilassa. Jos valmistetta ei ole säilytetty jääkaapissa eikä käytetty 6 viikon kuluessa, se on hävitettävä.
Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että sisältö on samea tai siinä näkyy hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tegsedi sisältää

- Vaikuttava aine on inoterseeni.
- Yksi millilitra sisältää 189 mg inoterseenia (inoterseeninatriumina). Yksi esitäytetty ruisku sisältää 284 mg inoterseeniä (inoterseeninatriumina) 1,5 millilitrassa liuosta.
- Muut aineet ovat injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi ja kloorivetyhappo (ks. "Tegsedi sisältää natriumia" kohdassa 2).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tegsedi on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa.
Tegsedi on saatavissa pakkauksissa, joissa on 1 tai 4 esitäytettyä ruiskua.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.