

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Tegsedí 284 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur 189 mg af ínóterseni (sem ínótersen-natríum).

Hver áfyllt sprauta inniheldur 284 mg af ínóterseni (sem ínótersen-natríum) í 1,5 ml lausnar.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf)

Tær, litlaus eða fölgul lausn (pH 7,5 – 8,8)

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Tegsedí er ætlað til meðferðar við fjöldaugakvilla af stigi 1 eða 2 hjá fullorðnum sjúklingum með ættgengan transtýretín mýlildissjúkdóm (hATTR).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin og haldið áfram undir umsjón læknis sem hefur reynslu af meðferð sjúklinga með ættgengt transtýretín mýlildi.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 284 mg af ínóterseni með inndælingu undir húð. Gefa skal skammta einu sinni í viku. Til þess að skömmtun fari fram með jöfnu millibili skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að þeir eigi að fá inndælinguna á sama degi í hverri viku.

Aðlögun skammta ef vart verður við fækkun blóðflagna

Ínótersen tengist fækkun blóðflagna sem getur valdið blóðflagnafæð. Skömmtun skal aðlaga til samræmis við eftirfarandi rannsóknargildi:

Tafla 1. Eftirlit með ínóterseni og ráðleggingar um skammta samkvæmt blóðflagnafjölda

Blóðflagnafjöldi ($\times 10^9/l$)	Tíðni eftirlits	Skömmtun
> 100	Á 2 vikna fresti	Halda skal vikulegri skömmtun áfram.
≥ 75 til < 100*	Í hverri viku	Minnka skal skömmtunartíðni í 284 mg á 2 vikna fresti
< 75*	Tvisvar í viku þar til 3 gildi í röð eru hærri en 75 og síðan vikulegt eftirlit.	Gera skal hlé á skömmtun þar til 3 gildi í röð ná > 100. Þegar meðferð er hafin á ný skal minnka skammtatíðni í 284 mg á 2 vikna fresti.

< 50 ^{‡†}	Tvisvar í viku þar til 3 gildi í röð eru hærri en 75 og síðan vikulegt eftirlit. Íhuga skal tíðara eftirlit ef frekari áhættuþættir hvað varðar blæðingu eru til staðar.	Gera skal hlé á skömmtun þar til 3 gildi í röð ná > 100. Þegar meðferð er hafin á ný skal minnka skammtatíðni í 284 mg á 2 vikna fresti. Íhuga skal notkun barkstera ef frekari áhættuþættir hvað varðar blæðingu eru til staðar.
< 25 [†]	Daglega þar til 2 gildi í röð eru hærri en 25. Síðan eftirlit tvisvar í viku þar til 3 gildi í röð eru hærri en 75. Síðan skal veita vikulegt eftirlit þar til ástand er stöðugt.	Hætta skal meðferð. Mælt er með notkun barkstera.

* Ef seinna próf staðfestir upphaflegar prófunarniðurstöður skal aðlaga eftirlitstíðni og skömmtun eins og ráðlegt er á töflunni.

[‡] Frekari áhættuþættir hvað varðar blæðingu eru m.a. aldur > 60 ár, gjöf segavarnarlyfja eða blóðflöguhamlandi lyfja og/eða saga um alvarlegt blæðingartilvik

[†] Eindregið er mælt með því að sjúklingur fái meðferð með sykursturum til þess að vinna gegn fækkun blóðflagna, nema þegar frábending fyrir notkun barkstera er fyrir hendi. Sjúklingar sem hætta meðferð með ínóterseni vegna lægri blóðflagnafjölda en $25 \times 10^9/l$ ættu ekki að hefja meðferð að nýju.

Ef skammtar gleymast

Ef skammtur gleymist af ínóterseni skal gefa næsta skammt eins fljótt og unnt er, þangað til aðeins eru tveir dagar í næsta áætlaða skammt en þá skal sleppa skammtinum sem gleymdist og gefa næsta skammt á tilætluðum tíma.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir sjúklinga sem eru 65 ára og eldri (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir sjúklinga með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Ínótersen skal ekki nota handa sjúklingum með prótein-/kreatínínhlutfall í þvagi (UPCR) sem nemur $\geq 113 \text{ mg/mmól (1 g/g)}$ eða áætlaðan nýrnahnoðrasiunarhraða (eGFR) $< 45 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$ (sjá kafla 4.3).

Vegna hættu á nýrnahnoðrabólgu og hugsanlegri versnun nýrnastarfsemi skal fylgjast með UPCR og eGFR meðan á meðferð stendur með ínóterseni (sjá kafla 4.4). Ef bráð nýrnahnoðrabólga er staðfest skal íhuga að hætta meðferð til frambúðar.

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir sjúklinga með vægt eða í meðallagi skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2). Ínótersen má ekki nota handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar sem gangast undir lifrarígræðslu

Ínótersen hefur ekki verið metið hjá sjúklingum sem gangast undir lifrarígræðslu. Því er mælt með því að hætta gjöf ínótersens hjá sjúklingum sem gangast undir lifrarígræðslu.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ínótersens hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Aðeins til notkunar undir húð. Hver áfyllt sprauta er eingöngu einnota.

Fyrsta inndælingin sem sjúklingur eða umönnunaraðili framkvæmir ætti að fara fram undir leiðsögn heilbrigðisstarfsmanns með viðeigandi reynslu. Þjálfar skal sjúklinga og/eða umönnunaraðila í því að gefa Tegsedu undir húð.

Mögulegir stungustaðir eru kviður, efri hluti læris eða utan á upphandlegg. Mikilvægt er að skipta um stungustaði. Ef inndælingin er gefin í upphandlegg ætti önnur manneskja að framkvæma hana. Forðast skal að gefa inndælingu nálægt mitti og á aðra staði sem fót geta þrengt að eða nuddast við. Tegsedu skal ekki gefa á svæði þar sem húðsjúkdómar eða áverkar eru til staðar. Einnig skal forðast húðflúr og ör.

Látið áfylltu sprautuna ná stofuhita áður en inndælingin er gefin. Hana skal taka úr kæli alla vega 30 mínútum fyrir notkun. Ekki skal nota aðrar aðferðir til að hita hana upp.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Blóðflagnafjöldi $< 100 \times 10^9/l$ áður en meðferð er hafin.

Prótein-/kreatínínhlutfall í þvagi (UPCR) $\geq 113 \text{ mg/mmól (1 g/g)}$ áður en meðferð er hafin.

Áætlaður nýrnahnoðrasíunarhraði (eGFR) $< 45 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$.

Alvarlega skert lifrarstarfsemi.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blóðflagnafæð

Ínótersen tengist fækkun blóðflagna sem getur valdið blóðflagnafæð hvenær sem er meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.8). Hafa skal eftirlit með blóðflagnafjölda á 2 vikna fresti allan þann tíma sem meðferð stendur með ínóterseni og í 8 vikur eftir að meðferð er hætt. Ráðleggingar um aðlögun á tíðni eftirlits og skömmtun ínótersens koma fram á töflu 1 (sjá kafla 4.2).

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að tilkynna læknum tafarlaust um merki um óvenjulega eða langvarandi blæðingu (t.d. depilblæðingu, mar án meiðsla, blæðingu í tár, blóðnasir, blæðingu úr gómi, blóð í þvagi eða hægðum eða blæðingu í augnhvítum) stífni í hálsi eða óvenjulegan, slæman höfuðverk af því að þessi einkenni gætu verið vegna blæðingar í heila.

Einkum skal gæta varúðar hjá öldruðum sjúklingum og hjá sjúklingum sem taka segavarnarlyf, blóðflöguhamlandi lyf eða lyf sem geta fækkað blóðflögum (sjá kafla 4.5), og hjá sjúklingum sem þegar hafa sögu um meiriháttar blæðingartilvik.

Nýrnahnoðrabólga/versnun nýrnastarfsemi

Nýrnahnoðrabólga hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem fá meðferð með ínóterseni (sjá kafla 4.8). Einnig hefur orðið vart við versnun nýrnastarfsemi hjá nokkrum einstaklingum án teikna um nýrnahnoðrabólgu (sjá kafla 4.8).

Hafa skal eftirlit með UPCR og eGFR á 3 mánaða fresti eða oft, samkvæmt klínískri ábendingu, byggt á sögu um langvinnan nýrnasjúkdóm og/eða mýlildi í nýrum. Hafa skal eftirlit með UPCR og eGFR í 8 vikur eftir að meðferð er hætt. Hafa skal eftirlit á 4 vikna fresti með sjúklingum með UPCR

gildi sem er meira en eða jafnt og tvisvar sinnum eðlileg efri mörk, eða eGFR < 60 ml/mín., sem er staðfest með endurtekinni prófun og ef engin önnur útskýring liggur fyrir.

Ef um er að ræða lækun eGFR > 30% og engin önnur útskýring liggur fyrir skal íhuga að gera hlé á skömmun inótersens meðan frekara mat stendur yfir á orsökum.

Ef um er að ræða $UPCR \geq 2$ g/g (226 mg/mmól) og það er staðfest með endurtekinni prófun skal gera hlé á skömmun inótersens meðan frekara mat stendur yfir á bráðri nýrnahnoðrabólgu. Hætta skal notkun inótersens til frambúðar ef bráð nýrnahnoðrabólga er staðfest. Ef nýrnahnoðrabólga er útilokuð má hefja skömmun á ný ef klínísk ábending liggur fyrir og þegar nýrnastarfsemi hefur batnað (sjá kafla 4.3).

Íhuga skal að hefja ónæmisbælandi meðferð snemma ef greining liggur fyrir um nýrnahnoðrabólgu.

Gæta skal varúðar við notkun lyfja sem valda eiturvefnum á nýrum og öðrum lyfjum sem kunna að skerða nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.5).

A-vítamínskortur

Byggt á verkunarhættinum, er búist við því að inótersen lækki A-vítamín gildi í blóðvökva (retínól) niður fyrir eðlileg neðri mörk (sjá kafla 5.1).

Leiðréttu skal gildi A-vítamíns (retínóls) í blóðvökva sem eru undir eðlilegum neðri mörkum og meðhöndla skal augneinkenni og teikn um A-vítamínskort áður en notkun inótersens er hafin.

Sjúklingar sem fá inótersen ættu að taka inn A-vítamínuppbót sem nemur u.þ.b. 3.000 alþjóðlegum einingum (a.e.) á dag til þess að draga úr hugsanlegri hættu á eiturvefnum á augu vegna A-vítamínskorts. Ráðlagt er að vísa sjúklingum í mat hjá augnlækni ef þeir sýna augneinkenni sem samræmast A-vítamínskorti, þ.m.t.: minnkuð nætursjón eða náttblinda, viðvarandi augnþurrkur, augnbólga, bólga eða sáramyndun í táru, þykkun tárna, rofin tára.

Á fyrstu 60 dögum meðgöngu geta bæði of há og of lág A-vítamín gildi valdið aukinni hættu á vansköpun fósturs. Því skal útiloka þungun áður en meðferð er hafin og konur á barneignaraldri skulu nota örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.6). Ef kona fyrirhugar þungun skal hætta notkun inótersens og A-vítamínuppbótar, hafa eftirlit með gildum A-vítamíns í blóðvökva og gæta þess að gildin séu orðin eðlileg á ný áður en getnaður er áformaður.

Ef þungun á sér stað fyrir slysi skal hætta notkun inótersens. Vegna langs helmingunartíma inótersens (sjá kafla 5.2) getur A-vítamínskortur jafnvel komið fram eftir að meðferð er hætt. Ekki er hægt að gefa ráðleggingar varðandi það hvort halda skuli áfram eða hætta notkun A-vítamínuppbótar á fyrsta þriðjungi meðgöngu sem ekki var fyrirhuguð. Ef haldið er áfram að gefa A-vítamínuppbót ætti dagsskammtur ekki að vera stærri en sem nemur 3.000 a.e. á dag þar sem skortur er á upplýsingum sem styðja stærri skammta. Eftir þetta skal halda áfram töku A-vítamínuppbótar sem nemur 3.000 a.e. á dag á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu ef gildi retínóls í blóðvökva eru enn ekki eðlileg á ný vegna aukinnar hættu á A-vítamínskorti á síðasta þriðjungi meðgöngu.

Ekki er vitað hvort A-vítamínuppbót á meðgöngu nægir til að koma í veg fyrir A-vítamínskort ef þunguð kona fær áfram inótersen. Hins vegar er ólíklegt að A-vítamínuppbót sem nemur meira en 3.000 a.e. á dag á meðgöngu geti leiðrétt retínól gildi í blóðvökva vegna verkunarháttar inótersens og hún getur reynst móður og fóstri skaðleg.

Eftirlit með lifur og lifrarskemmdir af völdum lyfs

Algengt er að transamínasar séu hækkaðir hjá sjúklingum sem fá meðferð með inóterseni. Alvarleg tilvik lifrarskemmda af völdum lyfs (drug induced liver injury, DILI) hafa einnig verið tilkynnt, þar með talið tilvik þar sem langur tími líður fram að upphafi þeirra (allt að 1 ár). Meta skal lifrarskorfsemi áður en meðferð með inóterseni er hafin. Mæla skal lifrarskorf 4 mánuðum eftir að meðferð er hafin

með ínóterseni og árlega eftir það, eða oftár samkvæmt klínískri ábendingu. Framkvæma skal klínískt mat og mælingar á lifrarprófum tímanlega, helst innan 72 klukkustunda, hjá sjúklingum sem tilkynna einkenni sem gætu bent til lifrarskemmda, þar með talið þreytu, lystarleysi, óþægindi hægra megin í efri hluta kviðar, dökkt þvag eða gulu. Íhuga skal að gera hlé á meðferð þar til klínískt mat og mælingar á lifrarprófum hafa farið fram. Ef grunur er um lifrarskemmdir hjá sjúklingi af völdum ínótersens skal hætta meðferð með ínóterseni til frambúðar.

Ekki má nota ínótersen hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.3).

Höfnun lifrarígræðslu

Ínótersen var ekki metið hjá sjúklingum sem gengust undir lifrarígræðslu í klínískum rannsóknum (kafla 4.2). Tilkynnt hefur verið um tilfelli þar sem lifrarígræðslu var hafnað hjá sjúklingum meðan á meðferð stóð með ínóterseni. Hafa skal eftirlit með sjúklingum sem hafa fengið lifrarígræðslu með tilliti til merkja og einkenna um höfnun ígræðis meðan á meðferð stendur með ínóterseni. Hjá þessum sjúklingum skal framkvæma lifrarpróf mánaðarlega. Íhuga skal að hætta notkun ínótersens hjá sjúklingum sem hafna lifrarígræðslu meðan á meðferð stendur.

Varúðarráðstafanir áður en meðferð er hafin með ínóterseni

Mæla skal blóðflögufjölda, áætlaðan nýrahnoðrasiunarhraða (eGFR), prótein-/kreatínínhlutfall í þvagi (UPCR), lifrarsím, þungun og A-vítamíngildi áður en meðferð er hafin með Tegsedí.

Skammvinn aukning C-virks próteins (CRP) og blóðflagnagilda getur komið fram hjá sumum sjúklingum eftir að notkun ínótersens er hafin. Þessi viðbrögð ganga venjulega til baka af sjálfsdáðum eftir að nokkrir dagar eru liðnir af meðferð.

Natríuminnihald

Þetta lyf inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í 1,5 ml, þ.e. þ.e.a.s. er sem næst atríummillaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Gæta skal varúðar við notkun segavarnarlyfja, blóðflöguhamlandi lyfja og lyfja sem geta fækkað blóðflögum, til dæmis asetýlsalisýlsýru, klópidógrels, warfaríns, heparíns, heparína með litla sameindaþyngd, hemla þáttar Xa á borð við rivaroxaban og apixaban, og þrombínhemla á borð við dabigatran (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Gæta skal varúðar við samhlið notkun lyfja sem valda eiturvekunum á nýru og annarra lyfja sem gætu skert nýrnastarfsemi, á borð við sulfónamíð, aldósterón blokka, anilíð, náttúrulega ópíum alkalóíða og aðra ópíóíða (sjá kafla 4.4). Kerfisbundið mat á samhliða gjöf ínótersens og lyfja sem kunna að valda eiturvekunum á nýru hefur ekki farið fram.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Ínótersen minnkar blóðvökvagildi A-vítamíns sem hefur afar mikilvægu hlutverki að gegna fyrir eðlilegan þroska fósturs. Ekki er þekkt hvort A-vítamínuppbót nægi til að draga úr hættu fyrir fóstur (sjá kafla 4.4). Af þessum ástæðum skal útiloka þungun áður en meðferð er hafin með ínóterseni og konur á barneignaraldri ættu að nota örugga getnaðavörn.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun ínótersens á meðgöngu. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarnsóknum nægja ekki til að segja fyrir um eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Vegna hugsanlegra vansköpunarvaldandi áhrifa á fóstur vegna ójafnvægis á A-vítamíngildum má ekki nota ínótersen á meðgöngu nema meðferð með ínóterseni sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðavörn meðan á meðferð stendur með ínóterseni.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort ínótersen/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að umbrotsefni ínótersens skiljast út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Tegsedí.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun ínótersens á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir bentu ekki til neinna greinilegra áhrifa ínótersens á frjósemi karldýra og kvendýra.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tegsedí hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Öryggissamantekt

Algengustu aukaverkanirnar við meðferð með ínóterseni voru tilvik sem tengdust viðbrögðum á stungustað (50,9 %). Aðrar aukaverkanir sem algengast var að tilkynnt væri um með ínóterseni voru ógleði (31,3 %), höfuðverkur (23,2 %), sótthiti (19,6 %), útlímabjúgur (18,8 %), kuldahrollur (17,9 %), uppköst (15,2 %), blóðleysi (13,4 %), blóðflagnafæð (13,4 %) og fækkun blóðflagna (10,7 %).

Tafla yfir aukaverkanir

Á töflu 2 er að finna aukaverkanir sem skráðar eru samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum. Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanir skráðar eftir tíðni og koma algengustu aukaverkanirnar fram fyrst. Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar skráðar fyrst. Að auki er viðeigandi tíðniflokkun aukaverkana með eftirfarandi hætti: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 2. Listi yfir aukaverkanir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð Blóðleysi Fækkun blóðflagna	Eósínfíklager		
Ónæmiskerfi			Ofnæmi	
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst		

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	Höfuðverkur			
Æðar		Réttstöðulágþrýstingur Lágþrýstingur Margúll		
Meltingarfæri	Uppköst Ógleði			
Lifur og gall		Hækkun transamínasa		Lifrarskemmdir af völdum lyfs
Húð og undirhúð		Kláði Útbrot		
Nýru og þvaggfæri		Nýrnahnoðrabólga Próteinmiga Nýrnabilun Bráður nýrnaskaði Skert nýrnastarfsemi		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sóttthiti Kuldahrollur Viðbrögð á stungustað Útlimabjúgur	Veikindi sem líkjast inflúensu Útlimaproti Upplitun á stungustað		
Áverkar og eitranir		Mar		

Lýsing á völdum aukaverkunar

Viðbrögð á stungustað

Algengustu aukaverkanirnar tengdust m.a. viðbrögðum á stungustað (sársauka, roða, kláða, þrota, útbrotum, hersli, mari og blæðingu á stungustað). Þessi tilvik ganga yfirleitt til baka af sjálfsdáðum eða hægt er að meðhöndla þau með einkennamiðaðri meðferð.

Blóðflagnafæð

Ínótersen tengist fækkun blóðflagna sem getur valdið blóðflagnafæð. Í 3. stigs NEURO-TTR rannsókninni fór blóðflagnafjöldi niður fyrir eðlileg gildi ($140 \times 10^9/l$) hjá 54 % sjúklinga sem fengu meðferð með ínóterseni og hjá 13 % sjúklinga sem fengu lyfleysu; lækkun niður fyrir $100 \times 10^9/l$ kom fram hjá 23 % sjúklinga sem fengu meðferð með ínóterseni og 2 % sjúklinga sem fengu lyfleysu; staðfestur blóðflagnafjöldi sem nam $< 75 \times 10^9/l$ kom fram hjá 10,7 % sjúklinga sem fengu meðferð með ínóterseni. Þrír (3 %) sjúklingar sýndu blóðflagnafjölda sem nam $< 25 \times 10^9/l$; einn þessara sjúklinga fékk banvæna innankúpublæðingu. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til blóðflagnafæðar meðan á meðferð stendur með ínóterseni (sjá kafla 4.4).

Ónæmissvörun

Í 2/3. stigs lykilrannsókninni fengu 30,4% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með ínóterseni jákvæðar niðurstöður í prófi á mótefnum gegn lyfinu 15 mánuðum eftir meðferð. Myndun mótefna gegn ínóterseni kom seint fram (miðgildi upphafs > 200 dagar) og við lága títrun (miðgildi hámarks títra nam 284 í lykilrannsókninni). Engin áhrif komu fram á lyfjahvörf (hámarksplasmaþéttni (C_{max}), flatarmál undir

ferli (AUC) eða helmingunartími) og inótersen veitt verkun meðan mótefni voru til staðar, en sjúklingar með mótefni fengu fleiri aukaverkanir á stungustað.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Annex V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ef ofskömmtnun á sér stað skal veita stuðningsmeðferð, þ.m.t. ráðgjöf hjá heilbrigðisstarfsmanni og náð eftirlit með klínísku ástandi sjúklings.

Hafa skal reglulegt eftirlit með prófum varðandi blóðflögur og nýrnastarfsemi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf sem verka á taugakerfið, ATC-flokkur: N07XX15

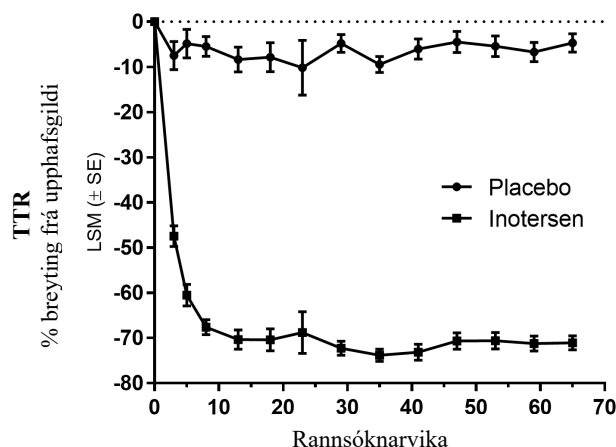
Verkunarháttur

Inótersen er 2'-O-2-metoxýetyl (2'-MOE) fosfórótíóat tjáningarhindrahemill (ASO) á framleiðslu transtýretíns (TTR) hjá mönnum. Valkvæð binding inótersens við TTR boða RNA (mRNA) veldur niðurbroti TTR mRNA, bæði af stökkbreyttri gerð og af villigerð (eðlilegri gerð). Þetta kemur í veg fyrir nýmyndun TTR próteins í lifur og dregur þannig verulega úr því magni TTR próteins af stökkbreyttri gerð eða villigerð sem lifrin seytir út í blóðrás.

TTR er ferjuprótein retínólbindipróteins 4 (RBP4) sem er helsta ferja A-vítamíns (retínóls). Því er búist við því að lækkun TTR í blóðvökva valdi lækkun retínól gilda í blóðvökva niður fyrir eðlileg lægri mörk.

Lyfhrif

Hjá meðferðarhópnum sem fékk inótersen í lykilrannsókninni, 2./3 stigs slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu til að meta verkun og öryggi ISIS 420915 hjá sjúklingum með ættgengan mýlildisfjöldaugakvilla (NEURO-TTR-rannsókn), varð vart við verulega lækkun TTR gilda í blóðrás meðan á 15 mánaða meðferðartímabili stóð, en meðal prósentubreyting frá upphafsgildi TTR í sermi var á bilinu 68,41 % til 74,03 % (að miðgildi á bilinu: 74,64 % til 78,98 %) frá viku 13 til viku 65 (mynd 1). Hjá hópnum sem fékk lyfleysu lækkaði meðalþéttni TTR í sermi um 8,50 % í viku 3 en hún hélst síðan nokkuð stöðug út meðferðartímabilið.



Transtýretín (TTR)
Meðaltal minnstu fervika (LSM)
Staðalskekkja (SE)

Mynd 1 Prósentubreyting frá upphafsgildi TTR í sermi á tímabilinu

Verkun og öryggi

NEURO-TTR var fjölsetra, tvíblind rannsókn með samanburði við lyfleysu þar sem þátt tóku 172 meðhöndlaðir sjúklingar með ættgengt transtýretín mýlildi ásamt fjöltaugakvilla (hATTR-PN). Sjúkdómurinn hATTR-PN er flokkaður í 3 stig sem hér segir: i) Sjúklingar með sjúkdóm af stigi 1 þurfa ekki á aðstoð að halda við gang, ii) sjúklingar með sjúkdóm af stigi 2 þurfa á aðstoð að halda við gang og iii) sjúklingar með sjúkdóm af stigi 3 þurfa á hjólastól að halda. Einstaklingar með hATTR-PN sjúkdóm af stigi 1 og stigi 2 og taugakvilla-skerðingarskor (e. Neuropathy Impairment Score, NIS) sem nam ≥ 10 og ≤ 130 fengu þátttöku í NEURO-TTR lykilrannsókninni. Í rannsókninni var lagt mat á 284 mg af inóterseni sem gefið var með einni inndælingu undir húð einu sinni í viku, sem 65 vikna meðferð. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til þess að fá annað hvort inótersen eða lyfleysu. Megin verkunarendapunkturarnir voru breytingin frá upphafsgildi til viku 66 hvað varðar breytt *Neuropathy Impairment Score + 7* prófa (mNIS+7) samsett skor og heildarskor samkvæmt *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy (QoL-DN)* spurningarlista. Sjúklingunum var skipt eftir sjúkdómsstigi (stig 1 samanborið við stig 2), TTR stökkbreytingu (með V30M samanborið við án V30M) og fyrri meðferð með tafamidisi eða diflúnísali (já samanborið við nei). Upphafsgildi lýðfræðiupplýsinga og sjúkdómseinkenna er að finna á töflu 3.

Tafla 3. Lýðfræðiupplýsingar í upphafi

	Lyfleysa (N=60)	Inótersen (N=112)
Aldur (ár), meðaltal (staðalfrávik)	59,5 (14,05)	59,0 (12,53)
Aldur 65 ára og eldri, n (%)	26 (43,3)	48 (42,9)
Karlkyns, n (%)	41 (68,3)	77 (68,8)
mNIS+7, meðaltal (staðalfrávik)	74,75 (39,003)	79,16 (36,958)
Norfolk QoL-DN, meðaltal (staðalfrávik)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Sjúkdómsstig, n (%)		
Stig 1	42 (70,0)	74 (66,1)
Stig 2	18 (30,0)	38 (33,9)
V30M TTR stökkbreyting ¹ , n (%)		
Já	33 (55,0)	56 (50,0)
Nei	27 (45,0)	56 (50,0)
Fyrri meðferð með tafamidisi eða diflúnísali ¹ , n (%)		
Já	36 (60,0)	63 (56,3)
Nei	24 (40,0)	49 (43,8)
hATTR-CM ² , n (%)	33 (55,0)	75 (66,4)

Meðal lengd hATTR-PN sjúkdóms ³ (mánuðir) (staðalfrávik)	64,0 (52,34)	63,9 (53,16)
Meðal lengd hATTR-CM sjúkdóms ³ (mánuðir) (staðalfrávik)	34,1 (29,33)	44,7 (58,00)

¹ Byggt á klínískum gagnagrunni

² Skilgreint sem allir sjúklingar greindir með ættgengt transtýretín mýlildi ásamt hjartavöðvakvilla (hATTR-CM) við upphaf þátttöku í rannsókninni eða þykkt veggjar vinstri slegils sem nam > 1,3 cm á hjartaómmmynd án sögu um viðvarandi háþrýsting

³ Tími frá upphafi einkenna fram að dagsetningu upplýsts samþykkis aðlagað taugakvilla-skerðingarskor (mNIS)
spurningalisti um lífsgæði með sykursýkistaugakvilla (QoL-DN)
ættgengur transtýretín-mýlildis-fjöldaugakvilli (hATTR-PN)
Staðalfrávik (SD)

Breytingar frá upphafsgildi varðandi báða endapunkta (mNIS+7 og Norfolk QoL-DN) sýndu tölfræðilega marktæka yfirburði meðferðar með ínóterseni í viku 66 (tafla 4). Niðurstöður varðandi ýmis einkenni sjúkdóms [TTR stökkbreyting (með V30M, án V30M)], sjúkdómsstigs (stig 1, stig 2), fyrri meðferð með tafamidisi eða diflúnísali (já, nei), eða hvort hATTR-CM (já, nei) var til staðar í viku 66, sýndu tölfræðilega marktækan ávinning hjá öllum undirhópum byggt á mNIS+7 samsettu skori og í öllum nema einum þessara undirhópa (þýði með CM-Echo; p=0,067) byggt á *Norfolk QoL-DN* heildarskori (tafla 5). Að auki voru niðurstöður hvað varðar samsett skor allra hluta mNIS+7 og sviða *Norfolk QoL-DN* í samræmi við greiningu á megin endapunktum og sýndu ávinning hvað varðar hreyfitaugakvilla, skyntaugakvilla og ósjálfráðan taugakvilla (mynd 2).

Tafla 4. Greining á megin endapunktunum mNIS+7 og Norfolk QoL-DN

	mNIS+7		Norfolk-QoL-DN	
	Lyfleysa (N=60)	Ínótersen (N=112)	Lyfleysa (N=60)	Ínótersen (N=112)
Upphafsgildi n Meðaltal (staðalfrávik)	60 74,75 (39,003)	112 79,165 (36,958)	59 48,68 (26,746)	111 48,22 (27,503)
Breyting í viku 66 n LSM (SE) 95 % CI Munur á LSM (Tegsedli – Lyfleysa) 95 % CI P-gildi	60 25,43 (3,225) 19,11; 31,75	112 10,54 (2,397) 15,85; 15,24 -14,89 -22,55; 7,22 <0,001	59 12,94 (2,840) 7,38; 18,51	111 4,38 (2,175) 0,11; 8,64 -8,56 -15,42; -1,71 0,015

Spurningalisti um lífsgæði með sykursýkistaugakvilla (QoL-DN)

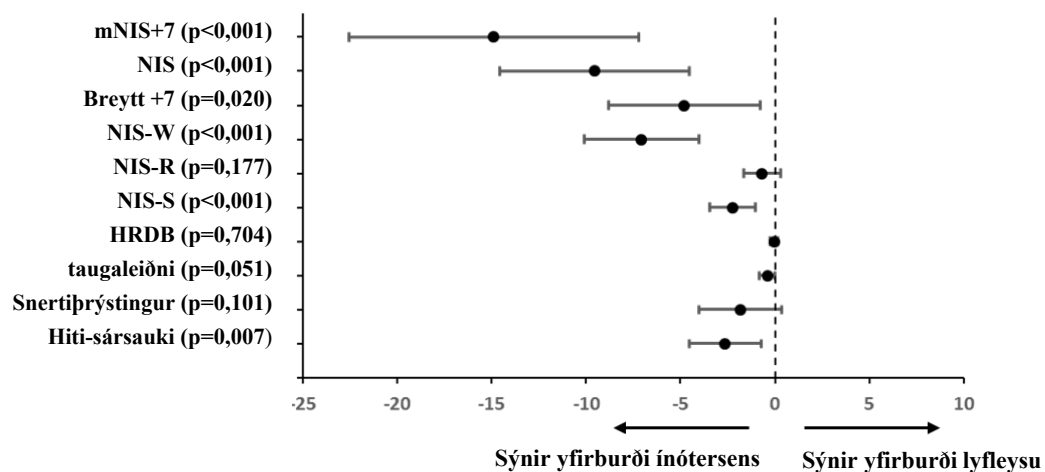
Staðalfrávik (SD)

Meðaltal minnstu fervika (LSM)

Tafla 5. Greining undirhópa varðandi mNIS+7 og Norfolk QoL-DN

	mNIS+7			Norfolk QoL-DN		
		Breyting frá upphafsgildi ínótersen – lyfleysa			Breyting frá upphafsgildi ínótersen – lyfleysa	
Undirhópur	n (lyfleysa, ínótersen)	LSM munur (SE)	P-gildi	n (lyfleysa, ínótersen)	LSM munur (SE)	P-gildi
Vika 66						

Með V30M	32; 58	-13,52 (3,795)	p<0,001	32; 58	-8,14 (3,998)	p=0,042
Án V30	28; 54	-19,06 (5,334)	p<0,001	27; 53	-9,87 (4,666)	p=0,034
Sjúkdómur af stigi I	33; 61	-12,13 (3,838)	P=0,002	38; 73	-8,44 (3,706)	p=0,023
Sjúkdómur af stigi II	21; 38	-24,79 (5, 601)	p<0,001	21; 38	-11,23 (5,271)	p=0,033
Fyrri notkun jafnvægislyfja	33; 61	-18,04 (4, 591)	p<0,001	32; 60	-9,26 (4,060)	p=0,022
Án fyrri meðferðar	27; 51	-14,87 (4, 377)	p<0,001	27; 51	-10,21 (4,569)	p=0,028
Með CM-Echo	33; 75	-14,94 (4,083)	p<0,001	33; 75	-7,47 (4,075)	p=0,067
Án CM-Echo	27; 37	-18,79 (5,197)	p<0,001	26; 36	-11,67 (4,213)	p=0,006



Munur á breytingu á meðaltali minnstu kvaðrata frá upphafsgildi til viku 66
(vægi árangurs af ínóterseni og lyfleysu, 95 % CI)

Meðaltal minnstu fervika (LSM)

Spurningalisti um lífsgæði með sykursýkistaugakvilla (QoL-DN)

aðlagð taugakvilla-skerðingarskor (mNIS)

NIS-W – undirskor fyrir slappleika

NIS-R – undirskor fyrir vöðvateygjuviðbragð

NIS-S – undirskor fyrir klínísk skynhrif

Hjartsláttur við djúpöndun (HRDB)

Mynd 2 Munur á breytingu á meðaltali minnstu kvaðrata (LSM) frá upphafsgildi milli meðferðarhópa hvað varðar mNIS+7 og skorhluta

Svarendagreining á mNIS+7 þar sem notast var við þröskulda með 0 til 30 stiga aukningu frá upphafsgildi (há öryggisþýði) sýndi u.þ.b. 2-falt hærri svörunartíðni við hvern prófaðan þröskuld hjá hópnum sem fékk ínótersen en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og sýndi þar með fram á samræmi í svörun. Einstaklingur sem svaraði meðferð var skilgreindur sem einstaklingur með minni eða jafnmikla breytingu frá upphafsgildi og sem nam þröskuldargildinu. Hjá einstaklingum sem hætta meðferð snemma, burtséð frá ástæðu, eða hafa engar upplýsingar í viku 66 er litið svo á að

viðkomandi hafi ekki svarað meðferð. Sýnt var fram á tölfræðilega yfirburð ínótersens við alla þröskulda eftir 0 stiga breytingu.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Tegsedi hjá öllum undirhópum barna við transtýretín mýlildi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir gjöf undir húð frásogast ínótersen hratt í blóðrás á skammtaháðan máta og miðgildi tíma fram að hámarksþéttni ínótersens í blóðvökva (C_{max}) er yfirleitt náð innan 2 til 4 klst.

Dreifing

Ínótersen binst mannapróteinum í blóðvökva (> 94 %) að verulega miklu leyti og bundni hlutinn er óháður þéttni. Dreifingarrúmmál ínótersens við jafnvægi er 293 l hjá sjúklingum með hATTR. Þetta mikla dreifingarrúmmál gefur til kynna að ínótersen dreifist verulega í vefi eftir gjöf undir húð.

Umbrot

Ínótersen er ekki hvarfefni fyrir umbrot CYP450 og það umbrotnar í vefjum fyrir tilstilli kjarnsýruinnkljúfa og myndar svo styttri og óvirk fákirni sem eru hvarfefni fyrir frekari umbrot fyrir tilstilli kjarnsýruútkljúfa. Óbreytt ínótersen er megin hluti efnisins í blóðrás.

Brotthvarf

Brotthvarf ínótersens felur bæði í sér umbrot í vefjum og útskilnað í þvagi. Bæði ínótersen og umbrotsefni þess í formi fákirna sem hafa styttri helmingunartíma skiljast út í þvagi hjá mönnum. Það hlutfall virka efnisins í móðurlyfinu sem kemur fram í þvagi er innan við 1% fyrstu 24 klst. eftir skömmun. Eftir gjöf undir húð er helmingunartími brotthvarfs hvað varðar ínótersen u.þ.b. 1 mánuður.

Sérstakir sjúklingahópar

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum höfðu aldur, líkamsþyngd, kyn eða kynþáttur engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir ínóterseni. Í sumum tilvikum var endanlegt mat takmarkað vegna þess að stýribreytur voru takmarkaðar af lágum gildum á heildina litið.

Aldraðir

Engin heildar munur kom fram á lyfjahvörfum hjá öldruðum sjúklingum og öðrum fullorðnum sjúklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Þýðisgreining á lyfjahvörfum gefur til kynna að vægt eða í meðallagi skert nýrnastarfsemi hafi engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir ínóterseni. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Lyfjahvörf ínótersens hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Helsta úthreinsunarleið ínótersens er ekki umbrot í lifur, það er ekki hvarfefni CYP450 oxunar og það umbrotnar verulega fyrir tilstilli kjarnsýrukljúfa í öllum vefjum sem það drefist í. Því ættu lyfjahvörf þess ekki að breytast við vægt eða í meðallagi skerta lifrastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturefnafræði

Fækkun blóðflagna kom fram í rannsókn á langvinnum eiturverkunum sem framkvæmd var á músum, rottum og öpum við gildi sem námu 1,4 til 2-földu AUC gildi hjá mönnum við ráðlagðan meðferðarskammt af ínóterseni. Vart varð við alvarlega fækkun blóðflagna ásamt aukinni blæðingu eða marblettum hjá einstaka öpum. Blóðflagnafjöldi varð eðlilegur á ný þegar meðferð var hætt en lækkaði enn frekar þegar gjöf ínótersens var hafin að nýju. Þetta gefur til kynna ónæmistengdan verkunarhátt.

Vart varð við verulega og viðvarandi upptöku ínótersens hjá ýmsum frumugerðum í fjölda líffæra hjá öllum prófuðum dýrategundum, þ.m.t. einkjörnungum/stórátfrumum, þekjufrumum í nærpíplum nýrna, Kupffer frumum í lifur og traffrumnaiferð í eitlum og á stungustöðum. Söfnun ínótersens í nýrum tengdist próteinmigu hjá rottum við gildi sem námu 13,4-földu AUC gildi hjá mönnum við ráðlagðan meðferðarskammt af ínóterseni. Auk þess varð vart við minni þyngd hóstkirtils vegna skorts á eitilfrumum hjá músum og rottum. Hjá öpum varð vart við íferð eitilfrumna og traffrumna utan æða í mörgum líffærum. Þessar bólgumyndandi breytingar á líffærum komu fram við gildi sem námu 1,4 til 6,6-földu AUC gildi hjá mönnum við ráðlagðan meðferðarskammt hjá öllum prófuðum dýrategundum og þeim fylgdi aukning ýmissa frumuboda/efnatoga í blóðvökva.

Eiturverkanir á erfðafni/ krabbameinsvaldandi áhrif

Ínótersen sýndi ekki eiturverkanir á erfðafni *in vitro* og *in vivo* og hafði ekki krabbameinsvaldandi áhrif hjá erfðabreyttum rasH2 músum.

Gjöf ínótersens undir húð hjá Sprague-Dawley rottum í allt að 94 vikur með skömmtum sem námu 0,5, 2 og 6 mg/kg/viku olli skammtaháðu nýgengi fjölgerðartrefjasarkmeins undir húð og trefjasarkmeins undir húð (af einni gerð) við 2 og 6 mg/kg/viku á stungustað eða svæðum kringum stungustað. Þessar niðurstöður eru ekki taldar hafa mikið vægi fyrir menn.

Eiturverkanir á æxlun

Ínótersen sýndi engin áhrif á frjósemi eða á þroska hjá fósturum, fósturvísu eða nýgotnum ungum hjá músum og kaninum við skammt sem jafngilti u.þ.b. 3-földum ráðlögðum hámarks skammti fyrir menn. Ínótersen barst að litlu leyti í mjólk hjá músum. Hins vegar hefur ínótersen ekki lyfjafræðilega virkni hjá músum og kaninum. Þar af leiðandi var aðeins hægt að greina áhrif sem tengdust efnafræðilegum eiginleikum ínótersens í þessum rannsóknum. Engu að síður varð ekki vart við nein áhrif á þroska hjá fósturum eða fósturvísu í sérstakri hliðstæðurannsókn hjá músum þar sem músur var gefið ínótersen og það tengdist ~60 % hemlun (allt að 90 % minnkun í einstaka tilfellum) á TTR mRNA tjáningu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Vatn fyrir stungulyf
Saltsýra (til að stilla pH)
Natríum hýdroxíð (til að stilla pH)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

5 ár.

Tegseddi má geyma utan kælis í allt að 6 vikur við lægra hitastig en 30° C. Ef lyfið er ekki geymt í kæli og ekki notað innan 6 vikna skal farga því.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

1,5 ml lausn í áfylltri sprautu úr glæru gleri af gerð 1.

Bakki með loki sem rífið er af.

Pakkningastærðir með 1 eða 4 áfylltum sprautum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Skoða skal útlit Tegseddi fyrir lyfjagjöf. Lausnin á að vera tær og litlaus eða fölgul. Ef lausnin er gruggug eða inniheldur sjáanlegar agnir má ekki nota innihaldið til inndælingar.

Aðeins á að nota hverja áfyllta sprautu einu sinni og síðan á að setja hana í ílát fyrir beitt áhöld til förgunar.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 6. júlí 2018
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. mars 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu, <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU
OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Brunnerstraße 63/18-19
1230 Vienna
AUSTURRÍKI

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Áður en Tegsedir er markaðssett í hverju aðildarlandi þarf markaðsleyfishafinn að ná samkomulagi um efni og snið fræðsluefnis, þ.m.t. um samskiptaleið, dreifingarmáta og alla aðra þætti áætlunarinnar við yfirvald í hverju landi fyrir sig.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að allir sjúklingar sem búist er við að fái lyfið í hverju aðildarlandi þar sem Tegsedir markaðssett fái öryggiskort fyrir sjúklinga (sem passar í veski), til þess að koma í veg fyrir og/eða draga úr mikilli áhættu sem komið hefur fram í tengslum við blóðflagnafæð, nýrnahnoðrabólgu, eiturverkanir á lifur, hugsanlega mikla áhættu hvað varðar eiturverkanir á augu vegna A-vítamínskorts, höfnun lifrarígræðslu og að minna sjúklinga á eftirfarandi:

- Að ganga ávallt með kortið á sér meðan á meðferð stendur og í allt að 8 vikur eftir að meðferð er hætt;
- Lista yfir teikn og einkenni blóðflagnafæðar, nýrnahnoðrabólgu, eiturverkana á lifur, eiturverkana á augu vegna A-vítamínskorts og höfnunar lifrarígræðslu, en leggja skal áherslu á

það að þau geti reynst alvarleg eða lífshættuleg og ráðleggja skal sjúklingum að hringja tafarlaust í lækinn eða fara á bráðavakt ef vart verður við slík teikn og einkenni;

- Að gangast undir allar blóð- og þvagrannsóknir sem lækinn hefur pantað;
- Að hafa með sér lista yfir öll önnur lyf sem notuð eru þegar mætt er í tíma hjá heilbrigðisstarfsmanni.

Auk tengiliðaupplýsinga læknis viðkomandi sjúklings og beiðni um að tilkynnt sé um aukaverkanir á eftirfarandi einnig að koma fram á öryggiskorti fyrir sjúklinga:

- Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn um að sjúklingur taki Tegsedi, við hvaða ábendingu það er tekið og helstu öryggisatriði;
- Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn um að vegna hættu á blóðflagnafæð og nýrnahnoðrabólgu ættu sjúklingar að láta fylgjast með blóðflagnafjölda a.m.k. á 2 vikna fresti allan þann tíma sem meðferð með ínóterseni stendur yfir og láta fylgjast með prótein-/kreatíninhlutfall í þvagi og áætluðum nýrnahnoðrasíunarhraða a.m.k. á 3 mánaða fresti eða oftast eftir klínískri ábendingu, á grunni forsögu um þrálátan nýrnasjúkdóm og/eða nýrnamyldi;
- Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn um að ef blóðflagnafjöldi fer niður fyrir $25 \times 10^9/l$ ætti að hætta meðferð með Tegsedi til frambúðar og mælt er með að gefa meðferð með barksterum;
- Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn um að fylgjast skuli með blóðflagnafjölda, prótein-/kreatíninhlutfalli í þvagi og áætluðum gauklasíunarhraða í 8 vikur eftir að meðferð er hætt;
- Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn um að ef nýrnahnoðrabólga er staðfest ætti að hætta meðferð með Tegsedi til frambúðar og íhuga að hefja ónæmisbælandi meðferð í fyrra lagi;
- Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn um að verulega skert lifrarstarfsemi sé frábending við notkun Tegsedi. Meta skal lifrarstarfsemi áður en meðferð með Tegsedi er hafin. Framkvæma skal klínískt mat og mælingar á lifrarprófum tímanlega, helst innan 72 klukkustunda, hjá sjúklingum sem tilkynna einkenni sem gætu bent til lifrarskemmda. Íhuga skal að gera hlé á meðferð þar til klínískt mat og mælingar á lifrarprófum hafa farið fram;
- Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn um að ef lifrarskemmdir af völdum lyfs koma fyrir verður að hætta meðferð með Tegsedi til frambúðar;
- Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn um að mæla skuli lifrarensím 4 mánuðum eftir að meðferð með Tegsedi er hafin og árlega eftir það eða eftir klínískri ábendingu, til að greina tilvik skertrar lifrarstarfsemi. Fylgjast skal með því hvort fram komi teikn um eða einkenni höfnunar ígræðslu hjá sjúklingum með áður ígrædda lifur meðan þeir undirgangast meðferð með Tegsedi. Hjá þeim sjúklingum skal framkvæma lifrarpróf mánaðarlega;
- Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn um að ef fram koma einkenni í augum sem samrýmast skorti á A-vítamíni hjá sjúklingum er mælt með að vísa þeim í augnrannsókn;
- Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn um að íhuga skuli að hætta meðferð með Tegsedi hjá sjúklingum þar sem höfnun lifrarígræðslu kemur fram á meðferðartímabilinu.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Tegsedí 284 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
ínótersen

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur 189 mg af inóterseni (sem inótersen-natríum).
Hver áfyllt sprauta inniheldur 284 mg inótersen (sem inótersen-natríum) í 1,5 ml lausnar.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: saltsýra, natríum hýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
1 áfyllt sprauta
4 áfylltar sprautur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.
Aðeins einnota
Lyftið hér og togið til að opna

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Eftir að sjúklingi er afhent lyfið má geyma það í 6 vikur við lægri hita en 30 °C. Ef lyfið er ekki notað skal farga því.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Tegsedli

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
LOK SEM ER RIFIÐ AF BAKKANUM**

1. HEITI LYFS

Tegsedi 284 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
ínótersen

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Akcea Therapeutics

3. FYRNINGARDAGSETNING

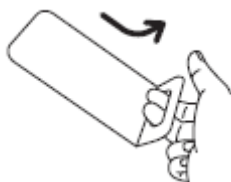
Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

Til notkunar undir húð



1. Beygið þar til smellur heyrist



2. Togið til að opna

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Tegsedí 284 mg stungulyf
ínótersen
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1,5 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Tegsedí 284 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu ínótersen

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Tegsedí og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tegsedí
3. Hvernig nota á Tegsedí
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tegsedí
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tegsedí og við hverju það er notað

Tegsedí inniheldur virka innihaldsefnið ínótersen. Ínótersen er notað til þess að meðhöndla fullorðna með ættgengt transtýretín mýlildi. Ættgengt transtýretín mýlildi er erfðasjúkdómur sem veldur því að smáar trefjar próteins sem nefnist transtýretín safnast upp í líffærum líkamans þannig að þau hætta að starfa á eðlilegan hátt. Tegsedí er notað þegar sjúkdómurinn veldur einkennum fjölda- og taugaskada (taugaskaða).

Ínótersen er tegund lyfs sem nefnist tjáningarhindrahemill. Það verkar þannig að það dregur úr framleiðslu lifrarinnar á transtýretíni og minnkar þar með hættuna á því að trefjar transtýretíns safnist upp í líffærum og valdi einkennum.

2. Áður en byrjað er að nota Tegsedí

Ekki má nota Tegsedí:

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir ínóterseni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef próf sýna óeðlilega lágan fjölda blóðflagna, en það eru blóðfrumur sem loða saman til þess að gera blóðinu kleift að storkna
- Ef próf á nýrnastarfsemi eða prótein í þvagi sýna merki um alvarlega nýrnakvilla
- Ef verulega hefur dregið úr lifrarástarfsemi (skert lifrarástarfsemi).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Áður en meðferð er hafin með Tegsedí mun lækinn mæla blóðfrumnafjölda, lifrarástarfsemi, nýrnastarfsemi, A-vítamín- og próteingildi í þvagi hjá þér. Það verður mögulega einnig gert próf til að staðfesta að þú sért ekki þunguð. Nema lækinn mæli sérstaklega fyrir um það muntu aðeins fá meðferð með Tegsedí ef þessar niðurstöður eru viðunandi og þungunarpróf er neikvætt. Lækinn mun endurtaka prófin reglulega meðan á meðferð stendur. Mikilvægt er að þú farir í þessar reglulegu blóðrannsóknir og þvagrannsóknir svo lengi sem þú tekur Tegsedí.

Blóðflagnafæð

Tegseddi kann að fækka þeim blóðfrumum sem sjá um blóðstorknun (blóðflögur) og það getur valdið ástandi sem kallast blóðflagnafæð hvenær sem er meðan á meðferð með Tegseddi stendur (sjá kafla 4). Þegar blóðflagnafjöldi er ekki nægur, eins og þegar um blóðflagnafæð er að ræða er hugsanlegt að blóðið storkni ekki nægilega hratt til að unnt sé að stöðva blæðingu. Þetta getur valdið marblettum og einnig mun alvarlegri kvillum, svo sem óeðlilega mikilli blæðingu og innvortis blæðingu. Læknirinn mun athuga blóðflagnagildin í blóðinu áður en meðferð hefst og reglulega allan þann tíma sem meðferð stendur með Tegseddi. Það er mikilvægt að þessi blóðpróf séu gerð reglulega hjá þér eins lengi og þú tekur Tegseddi vegna þess að litlum blóðflagnafjölda fylgir hættan á alvarlegri blæðingu. Ef þú hættir að taka Tegseddi ætti að athuga blóðgildin 8 vikum eftir að meðferð er hætt.

Þú skalt fara tafarlaust til læknisins ef vart verður við óútskýrða marbletti eða útbrot sem lýsa sér í litlum rauðum flekkjum á húðinni (nefnist depilblæðing), ef ekki hættir að blæða úr smásárum eða úr þeim vessar, blæðingu frá tannholdi eða nefi, blóð í þvagi eða hægðum, blæðingu í augnhvítu. Tafarlaust skal leita hjálpar ef vart verður við stífleika í hálsi eða óvenjulegan og mikinn höfðuðverk þar sem þessi einkenni geta stafað af blæðingu í heila.

Nýrnahnoðrabólga / nýrnakvillar

Nýrnahnoðrabólga er nýrnasjúkdómur þar sem nýrun verka ekki á eðlilegan hátt vegna bólgu og nýrnaskaða. Sumir sjúklingar sem fá meðferð með ínóterseni hafa fengið þennan sjúkdóm. Einkenni nýrnahnoðrabólgu eru froðukennt þvag, bleikt eða brúnt þvag, blóð í þvagi og minna þvagmagn en venjulega.

Sumir sjúklingar sem fengu meðferð með ínóterseni fengu einnig versnun nýrnastarfsemi án þess að fá nýrnahnoðrabólgu.

Læknirinn mun fylgjast með nýrnastarfseminni áður en meðferð hefst og reglulega meðan á meðferð stendur með Tegseddi. Það er mikilvægt að þessi blóðpróf séu gerð hjá þér reglulega eins lengi og þú tekur Tegseddi vegna hættunnar á nýrnavandamálum. Ef þú hættir að taka Tegseddi á að athuga nýrnastarfsemi 8 vikum eftir að meðferðinni er hætt. Ef þú færð nýrnahnoðrabólgu mun læknirinn meðhöndla hana.

A-vítamínskortur

Tegseddi getur lækkað A-vítamínildi (einnig nefnt retinól) líkamans. Læknirinn mun mæla þessi gildi og ef þau eru þegar lág skal leiðrétta þau og meðhöndla einkenni sem kunna að vera til staðar áður en meðferð er hafin með Tegseddi. Einkenni lágra A-vítamínilda eru m.a.:

- Þurr augu, léleg sjón, minnkuð sjón að nóttu, óskýr eða skýjuð sjón

Ef þú ert með sjónkvilla eða aðra augnkvilla meðan á notkun Tegseddi stendur skaltu ræða við lækinn. Læknirinn vísar þér hugsanlega í skoðun til augnsérfræðings ef á þarf að halda.

Læknirinn mun biðja þig að taka inn A-vítamínuppbót daglega meðan á meðferð stendur með Tegseddi.

Bæði of há og of lág gildi A-vítamíns geta haft skaðleg áhrif á þroska hjá ófæddu barni. Því skulu konur á barneignaraldri útiloka þungun áður en meðferð er hafin með Tegseddi og nota örugga getnaðarvörn (sjá kaflann „*Meðganga og brjóstagjöf*“ hér að neðan).

Ef þú fyrirhugar þungun skaltu hætta notkun ínótersens, þ.m.t. töku A-vítamínuppbótar, og tryggja að A-vítamínildi hafi gengið til baka áður en reynt er að geta barn.

Ef þungun á sér stað fyrir slysi skaltu hætta notkun ínótersens. Þar sem Tegseddi hefur langvarandi virkni getur hins vegar verið að A-vítamín gildi haldist lág áfram. Ekki er þekkt hvort það að halda áfram inntöku A-vítamínuppbótar sem nemur 3.000 alþjóðlegum einingum (a.e.) á dag sé skaðlegt ófæddu barni á fyrsta þriðjungi meðgöngu, en ekki skal gefa meira en þennan skammt. Þú skalt halda

áfram töku A-vítamínuppbótar á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu ef A-vítamíngildin eru enn ekki orðin eðlileg á ný, vegna aukinnar hættu á A-vítamínskorti á síðasta þriðjungi meðgöngu.

Liffraskemmdir og eftirlit

Tegsedi getur valdið alvarlegum lifrarvandamálum. Þú þarft að fara í blóðrannsókn áður en þú byrjar á meðferð með ínóterseni til þess að athuga hvort lifrin starfi eðlilega. Þú þarft líka að fara í þessar blóðrannsóknir reglulega á meðan þú tekur lyfið. Það er mikilvægt að þú farir í þessar blóðrannsóknir reglulega á meðan þú ert á meðferð með Tegsedi.

Höfnun lifrarígræðslu

Ræddu við lækinn áður en þú notar Tegsedi ef þú hefur fengið lifrarígræðslu. Tilkynnt hefur verið um tilfelli þar sem lifrarígræðslu var hafnað hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Tegsedi. Læknirinn mun hafa reglulegt eftirlit með þér meðan á meðferð stendur með Tegsedi.

Börn og unglingar

Tegsedi skal ekki nota handa börnum og unglingum sem eru yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Tegsedi

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Mikilvægt er að láta lækinn vita ef þú færð þegar meðferð með einhverju af eftirfarandi:

- Lyf til að koma í veg fyrir blóðtappa eða fækka blóðflögum, t.d. asetýlsalisýlsýra, heparín, warfarín, klópidógrél, warfarín, rivoraxaban og dabigatran.
- Lyf sem geta breytt nýrnastarfsemi eða skaðað nýrun, t.d. súlfónamíð (sem bakteríudrepandi lyf), anilíð (til að meðhöndla hita, sársauka og verki), aldesterón blokkar (sem þvagræsandi lyf) og náttúrulegir ópíum alkalóíðar og aðrir ópíóíðar (til að meðhöndla verki).

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Konur á barneignaraldri

Tegsedi mun minnka magn A-vítamíns í líkamanum, en það er mikilvægt fyrir eðlilegan fósturþroska á meðgöngu. Ekki er þekkt hvort A-vítamínuppbót nægi til að bæta upp fyrir hættu á hugsanlegum A-vítamínskorti hjá ófæddu barni (sjá „*Varnaðarorð og varúðarreglur*” hér að ofan). Ef þú ert kona á barneignaraldri skaltu nota örugga getnaðarvörn og útiloka þungun áður en meðferð er hafin með Tegsedi.

Meðganga

Þú skalt ekki nota Tegsedi á meðgöngu nema læknirinn mæli sérstaklega með því.

Brjóstgjöf

Ínótersen kann að berast í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir brjóstmylking. Þú skalt ráðfæra þig við lækinn ef þú hættir annað hvort brjóstgjöf eða meðferðinni með Tegsedi.

Akstur og notkun véla

Ekki hefur verið sýnt fram á að notkun Tegsedi hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Tegsedi inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í 1,5 ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Tegsedi

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur af Tegsedi er einn skammtur sem nemur 284 mg af ínóterseni.

Skammta skal gefa einu sinni í hverri viku. Alla síðari skammta skal gefa með inndælingu einu sinni í viku á sama degi í hverri viku.

Íkomuleið og lyfjagiöf

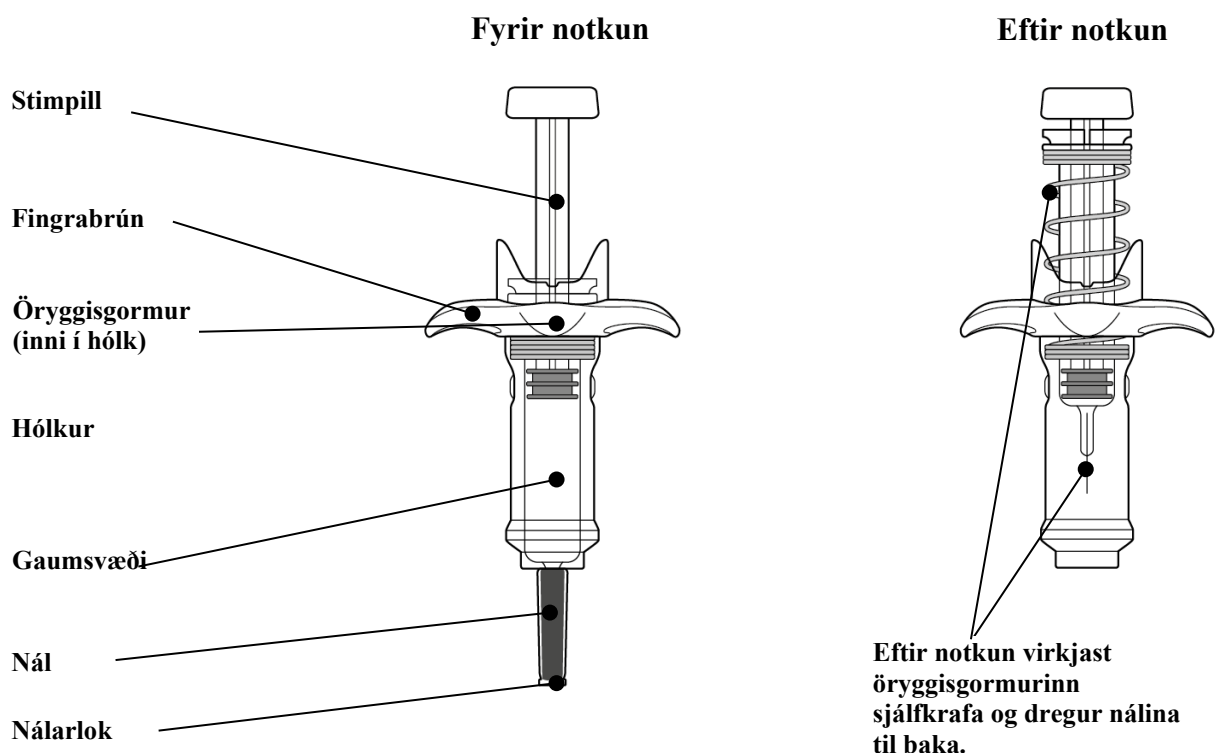
Tegsedi er aðeins til inndælingar undir húð (til notkunar undir húð).

Leiðbeiningar fyrir notkun

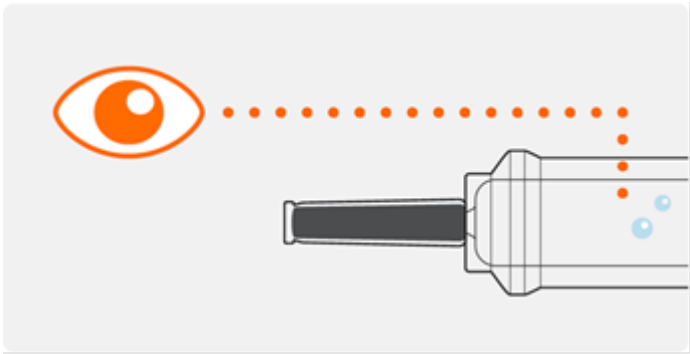
Áður en áfyllta sprautan er notuð á lækurinn að sýna þér eða umönnunaraðila þínum hvernig á að nota hana á réttan hátt. Ef þú eða umönnunaraðilinn hafið einhverjar spurningar er rétt að spyrja lækinn.

Lestu leiðbeiningar fyrir notkun áður en byrjað er að nota áfylltu sprautuna og í hvert skipti sem þú færð nýja ávísun á lyfið. Hugsanlegt er að nýjar upplýsingar hafi komið fram.

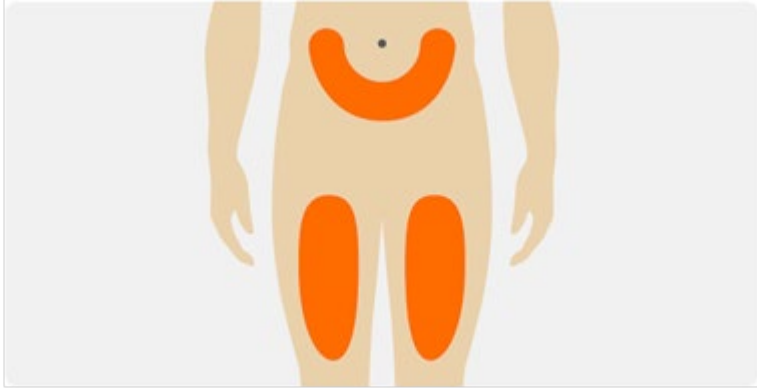
Leiðarvísir um sprautuhluta



Hver áfyllt sprauta inniheldur einn skammt og er aðeins einnota.

VIÐVARANIR	
Ekki fjarlægja nálarlokið fyrr en í skrefi 6 í þessum leiðbeiningum, þegar þú er reiðubúin/n að sprauta Tegsedi; Ekki deila sprautunni með annarri manneskju eða nota sprautuna aftur; Ekki nota áfylltu sprautuna ef hún dettur á harðan flöt eða skemmist; Áfyllta sprautan má ekki frjósa; Ef eitthvað af ofangreindu gerist skal farga áfylltu sprautunni í stungupolið ílát (ílát fyrir beitt áhöld) og nota nýja áfyllta sprautu.	
UNDIRBÚNINGUR	
1. Taktu saman áhöld og efni	
- 1 áfyllt sprauta úr kælinum - 1 sprittþurrka (fylgir ekki með) - 1 grisja eða bómullarhnoðri (fylgir ekki með) - 1 stungupolið ílát (ílát fyrir beitt áhöld) (fylgir ekki með) Ekki sprauta lyfinu fyrr en öll upptalin áhöld eru til reiðu.	
2. Undirbúðu notkun áfylltu sprautunnar	
• Taktu plastbakkann úr öskjunni og athugaðu fyrningardagsetninguna. Ekki nota lyfið ef fyrningardagsetningin er liðin. • Leyfðu áfylltu sprautunni að ná stofuhita (20 °C til 25 °C) í 30 mínútur áður en inndæling er gefin. Ekki hita áfylltu sprautuna á neinn annan hátt. Til dæmis má ekki hita hana í örbylgjuofni, í heitu vatni eða nærri öðrum hitagjöfum. • Taktu áfylltu sprautuna úr bakkanum með því að taka í hólkin á sprautunni. Ekki hreyfa stimpilinn.	
3. Skoðaðu lyfið í áfylltu sprautunni	
	Skoðaðu gaumsvæðið til þess að ganga úr skugga um að lausnin sér tær og litlaus eða fölgul. Eðlilegt er að sjá loftbólur í lausninni. Ekki þarf að gera neitt við því. Ekki nota lausnina ef hún er gruggug eða ef agnir sjást í henni. Ef lausnin er gruggug, upplituð eða ef agnir sjást í henni skal farga áfylltu sprautunni í stungupolið ílát (ílát fyrir beitt áhöld) og nota nýja áfyllta sprautu.

4. Veldu stungustað



Veldu stungustað á kviðnum (maganum) eða framan á læri.

Stungustaðurinn má einnig vera utarlega á upphandlegg ef Tegsedi er gefið af umönnunaraðila.

Ekki sprauta í svæðið sem er í minna en 3cm fjarlægð frá naflanum.

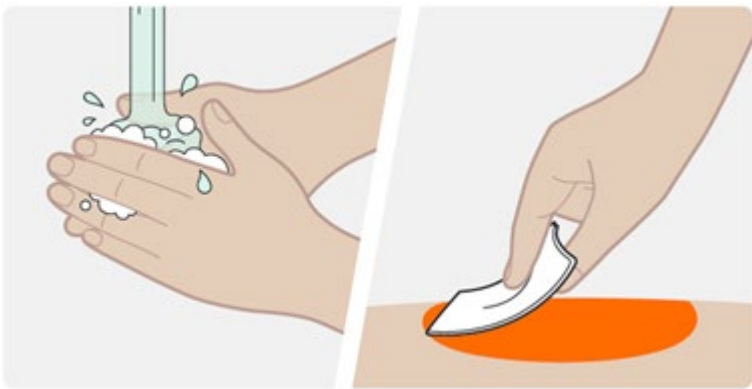
Ekki sprauta á sama stað í hvert skipti.

Ekki sprauta í húð sem er marin, aum, rauð eða hörð.

Ekki sprauta í húðflúr, ör eða skemmda húð.

Ekki sprauta gegnum föt.

5. Hreinsaðu stungustaðinn



Þvoðu þér um hendurnar með sápu og vatni.

Hreinsaðu stungustaðinn með því að strjúka hann með hringlaga hreyfingu með sprittþurrku. Leyfðu húðinni að þorna.

Ekki snerta svæðið aftur fyrir inndælingu.

INNÐÆLING

6. Fjarlægðu nálarlokið



Haltu í hólkin á áfylltu sprautunni þannig að nálin snúi frá þér.

Fjarlægðu nálarlokið með því að toga það beint af. Ekki snúa það af.

Hugsanlega sést dropi af vökva á enda nálarinnar. Það er eðlilegt. Haltu höndunum fjarri stimplinum til að koma í veg fyrir að þú þrýstir á stimpilinn áður en þú ert reiðubúin/n til inndælingarinnar.

Ekki fjarlægja nálarlokið fyrr en rétt áður en inndæling er gefin.

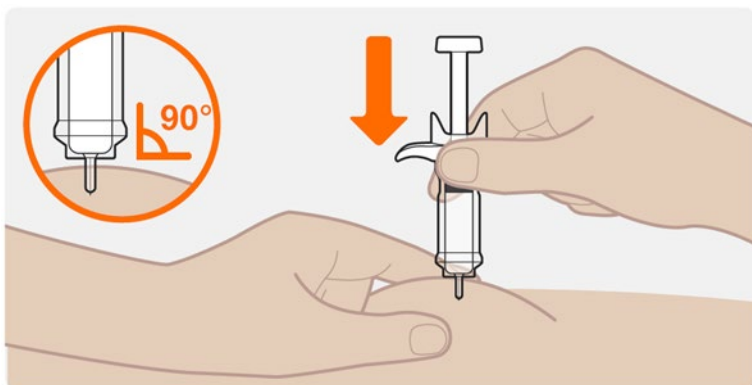
Ekki toga lokið af meðan þú heldur í stimpilinn á áfylltu sprautunni. Haltu ávallt í hólkin á sprautunni.

Ekki láta nálina snerta neitt.

Ekki fjarlægja loftbólur áfylltu sprautunni.

Ekki setja nálarlokið aftur á áfylltu sprautuna.

7. Stingdu nálinni inn



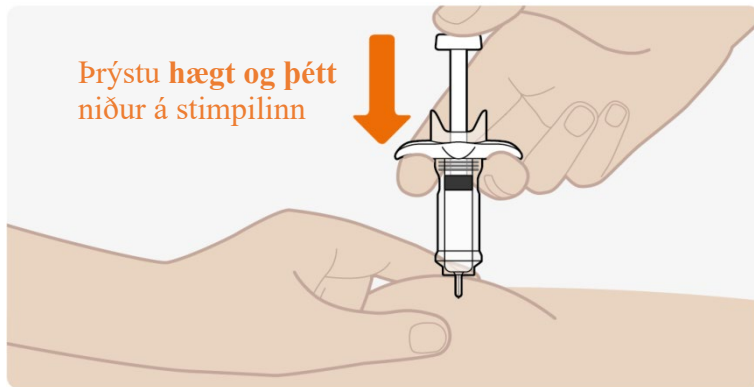
Haltu áfylltu sprautunni í annarri hendi.

Taktu í húðina kringum stungustaðinn eins og heilbrigðisstarfsmaður hefur gefið þér fyrirmæli um. Þú skalt annað hvort klípa varlega í húðina á stungustaðnum eða framkvæma inndælinguna án þess að klípa í húðina.

Stingdu sprautunni hægt í valinn stungustað við 90° horn, þar til hún kemst alla leið inn.

Ekki halda í stimpilinn á áfylltu sprautunni eða þrýsta á stimpilinn til að stinga nálinni inn.

8. Inndæling



Þrýstu hægt og þétt á stimpilinn, alla leið niður, þar til lyfinu hefur verið sprautað. Gakktu úr skugga um að nálin sé öll inni í stungustaðnum meðan lyfinu er sprautað.

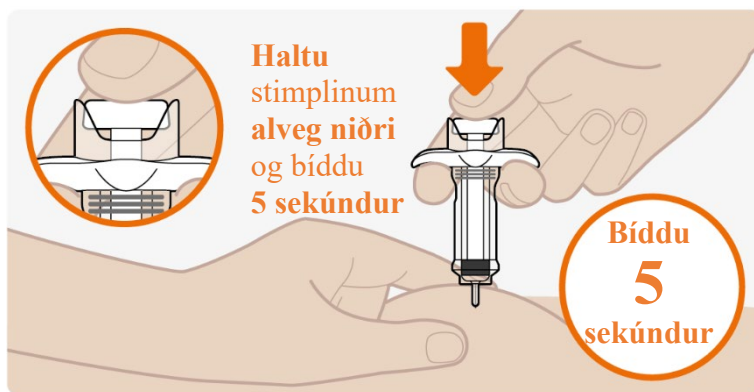
Mikilvægt er að þrýsta stimplinum alla leið niður.

Hugsanlega heyrir smellur í áfylltu sprautunni. Það er eðlilegt. Þetta táknar **ekki** að inndælingunni sé lokið.

Stimpillinn getur virkað stífur í lok inndælingar. Þá getur þurft að þrýsta aðeins fastar til að tryggja að honum hafi verið þrýst eins langt og hægt er.

Ekki sleppa stimplinum.

9. Þrýstu stimplinum niður



Þrýstu þétt á stimpilinn í lok inndælingarinnar. Haltu stimplinum alveg niðri og bíddu **5 sekúndur**. Ef þú sleppir stimplinum of snemma getur verið að hluti af lyfinu fari til spillis.

Stimpillinn mun lyftast sjálfkrafa sem táknar að stimplinum hefur verið þrýst alla leið niður.

Þrýstu aftur niður á við ef stimpillinn lyftist ekki sjálfkrafa.

10. Kláraðu inndælinguna



Leyfðu stimplinum að lyftast hægt og láttu öryggisgorminn þrýsta stimplinum sjálfkrafa upp. Nú ætti nálin að hafa dregi

st á öruggan hátt inn í áfylltu sprautuna og gormurinn með öryggisbúnaðinum ætti að sjást utan á stimplinum.

Þegar stimpilinn stöðvast er inndælingunni lokið.

Ef stimpillinn lyftist ekki sjálfkrafa þegar hætt er að þrýsta á hann táknar það að öryggisgormurinn hafi ekki virkjast og þrýsta þarf aftur og fastar á stimpilinn.

Ekki toga stimpilinn upp með handaflí. Lyftu áfylltu sprautunni upp í heild sinni.

Ekki reyna að setja lokið aftur á nálina sem gengið hefur til baka.

Ekki nudda stungustaðinn.

FÖRGUN OG MEÐHÖNDLUN

Fargaðu notuðu áfylltu sprautunni



Settu notuðu áfylltu sprautuna í ílát fyrir beitt áhöld strax eftir notkun. Fleygðu ekki áfylltu sprautunni í heimilissorp.

Ef notaður er stærri skammtur Tegsedi en mælt er fyrir um

Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing, eða farðu tafarlaust á bráðavakt, jafnvel þótt engin einkenni séu fyrir hendi.

Ef gleymist að nota Tegsedi

Ef þú gleymir skammtinum af Tegsedi ættir þú að taka næsta skammt eins fljótt og unnt er, nema ef minna en tveir dagar eru í næsta áætlaða skammt því þá ætti að sleppa skammtinum sem gleymdist og gefa næsta skammt á tilætluðum tíma.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Tegsedí

Ekki hætta að nota Tegsedí nema lækinninn gefi þér fyrirmæli um það.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Ef þú færð einhverja af eftirfarandi aukaverkunum skaltu hætta að nota Tegsedí og hafa tafarlaust samband við lækinninn:

- Einkenni sem gætu bent til nýrnahnoðrabólgu, (ástand þar sem nýrun virka ekki á réttan hátt), svo sem froðukennt þvag, bleikt eða brúnt þvag, blóð í þvagini eða minni þvaglát en venjulega. Nýrnahnoðrabólga er algeng aukaverkun ínótersens (kann að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- Einkenni sem gætu bent til blóðflagnafæðar (ástand þar sem blóð storknar ekki vegna lítils blóðflagnafjölda), svo sem óútskýrðir marblettir eða útbrot með litlum rauðum flekkjum á húðinni (kallast depilblæðing), ef ekki hættir að blæða úr smásárum á húð eða úr þeim vessar, blæðing frá tannholdi eða nefi, blóð í þvagi eða hægðum, blæðing í augnhvítu. Lítil blóðflagnafjöldi er mjög algeng aukaverkun ínótersens (kann að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- Einkenni sem gætu bent til lifrarskemmda svo sem gulnun augna eða húðar, dökkt þvag, mögulega ásamt kláða í húð, verkur hægra megin í eftir hluta magasvæðisins (kviðar), lystarleysi, blæðingar eða marblettir sem koma auðveldar en áður og þreytutilfinning.

Leitaðu tafarlaust hjálpar ef þú finnur fyrir stífleika í hálsi eða óvenjulegum og miklum höfuðverk, þar sem þessi einkenni geta stafað af blæðingu í heilanum.

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar (kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Fækkun rauðra blóðkorna sem getur gert húðina föla og valdið slappleika eða mæði (blóðleysi)
- Höfuðverkur
- Uppköst eða ógleði (flökurleiki)
- Hækkun líkamshita
- Kuldatilfinning (kuldahrollur) eða skjálfti
- Sársauki, roði, kláði eða mar á stungustað
- Þroti í ökkum, fótum eða fingrum (útlímabjúgur)

Algengar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Fjölgun hvítra blóðkorna sem kallast eósínfíklar í blóðinu (eósínfíklager)
- Minnkuð matarlyst
- Yfirliðs- eða sundltilfinning, einkum þegar staðið er upp (lágur blóðþrýstingur, lágþrýstingur)
- Mar
- Söfnun blóðs í vefi, sem getur líkst miklum marblettum (margúll)
- Kláði
- Útbrot
- Nýrnaskaði sem leiðir til lélegrar nýrnastarfsemi eða nýrnabilunar
- Breytingar á niðurstöðum blóð- og þvagrannsóknna (þetta getur gefið til kynna lifrar- eða nýrnaskaða)
- Flensulík einkenni, svo sem hár hiti, verkir og kuldahrollur (veikindi sem líkjast influensu)

- Proti á stungustað eða upplitun á húð

Sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Ofnæmisviðbrögð

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Annex V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tegsedu

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, bakkanum og áfylltu sprautunni á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Má ekki frjósa.

Tegsedu má geyma utan kælis í allt að 6 vikur við lægra hitastig en 30°C. Ef lyfið er ekki geymt í kæli og ekki notað innan 6 vikna skal farga því.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við það að innihaldið sé gruggugt eða innihaldi agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tegsedu inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ínótersen.
- Hver ml inniheldur 189 mg af ínóterseni (sem ínótersen-natríum). Hver áfyllt sprauta inniheldur 284 mg af ínóterseni (sem ínótersen-natríum) í 1,5 ml lausnar.
- Önnur innihaldsefni eru vatn fyrir stungulyf, natríum hýdroxíð og saltsýra (sjá „Tegsedu inniheldur natríum“ í kafla 2).

Lýsing á útliti Tegsedu og pakkningastærðir

Tegsedu er tært, litlaust eða fölgult stungulyf, lausn í áfylltri sprautu (stungulyf).

Tegsedu fæst í pakkningastærðum með annað hvort 1 eða 4 áfylltum sprautum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

ABF Pharmaceutical Services GmbH
Brunnerstraße 63/18-19
1230 Vienna
AUSTURRÍKI

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.