

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tegsedi 284 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 189 mg inotersen (som inotersennatrium).

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 284 mg inotersen (som inotersennatrium) i 1,5 ml oppløsning.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs til blekgul oppløsning (pH 7,5 – 8,8).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Tegsedi er indisert til behandling av polyneuropati i stadium 1 eller 2 hos voksne pasienter med hereditær transtyretin amyloidose (hATTR).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen må igangsettes og overvåkes av lege med erfaring fra behandling av pasienter med hereditær transtyretin amyloidose.

Dosering

Anbefalt dose er 284 mg inotersen ved subkutan injeksjon. Dosene bør administreres én gang i uken. For konsistent dosering bør pasientene informeres om at injeksjonen må settes på samme dag hver uke.

Dosejusteringer i tilfelle redusert trombocytantall

Inotersen er forbundet med redusert trombocytantall, som kan føre til trombocytopeni. Dosen bør justeres i henhold til laboratorieverdiene, som følger:

Tabell 1 Overvåking og doseringsanbefalinger i henhold til trombocytantall ved bruk av inotersen

Trombocytantall ($\times 10^9/l$)	Overvåkingsfrekvens	Dosering
> 100	Annenhver uke.	Ukentlig dosering bør fortsettes.
≥ 75 til < 100*	Hver uke.	Doseringsfrekvensen bør reduseres til 284 mg annenhver uke.
< 75*	To ganger ukentlig til 3 påfølgende verdier over 75, så ukentlig overvåking.	Doseringen bør settes på pause til 3 påfølgende verdier > 100. Doseringsfrekvensen bør reduseres til 284 mg annenhver

Trombocyttantall (x10⁹/l)	Overvåkingsfrekvens	Dosering
		uke ved ny igangsetting av behandling.
< 50‡†	To ganger ukentlig til 3 påfølgende verdier over 75, så ukentlig overvåking. Hyppigere overvåking bør vurderes om det foreligger ytterligere risikofaktorer for blødning.	Doseringen bør settes på pause til 3 påfølgende verdier > 100. Doseringsfrekvensen bør reduseres til 284 mg annenhver uke ved ny igangsetting av behandling. Behandling med kortikosteroider bør vurderes om det foreligger ytterligere risikofaktorer for blødning.
< 25†	Daglig frem til 2 påfølgende verdier over 25. Deretter overvåking to ganger ukentlig til 3 påfølgende verdier over 75. Deretter ukentlig overvåking til stabil.	Behandlingen bør seponeres. Kortikosteroider anbefales.

* Om påfølgende prøver bekrefter innledende prøveresultater, bør overvåkingsfrekvens og dosering justeres som anbefalt i tabellen.

‡ Ytterligere risikofaktorer for blødning omfatter alder > 60 år, behandling med antikoagulanter eller blodplatehemmere og/eller tidligere større blødningshendelser.

† Det anbefales sterkt at pasientene, med mindre kortikosteroider er kontraindisert, får glukokortikoidbehandling for å reversere trombocyttreduksjonen. Pasienter som avslutter behandlingen med inotersen på grunn av trombocyttantall under $25 \times 10^9/l$, bør ikke starte behandlingen på nytt.

Glemte doser

Dersom en dose inotersen blir glemt, skal neste dose administreres så snart som mulig, med mindre neste planlagte dose er innen to dager. I så tilfelle skal den glemte dosen hoppes over og neste dose administreres som planlagt.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter på 65 år og over (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mildt eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Inotersen skal ikke brukes til pasienter med en protein-kreatinin-ratio i urin (UPCR) $\geq 113 \text{ mg/mmol}$ (1 g/g) eller en estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (se pkt. 4.3).

På grunn av risikoen for glomerulonefritt og mulig svekkelse av nyrefunksjonen bør UPCR og eGFR overvåkes under behandling med inotersen (se pkt. 4.4). Om akutt glomerulonefritt bekreftes, bør permanent seponering av behandlingen vurderes.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mildt eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Inotersen må ikke brukes av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Pasienter som gjennomgår levertransplantasjon

Inotersen er ikke undersøkt hos pasienter som gjennomgår levertransplantasjon. Derfor anbefales det at inotersen seponeres hos personer som gjennomgår levertransplantasjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av inotersen hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kun subkutan bruk. Hver ferdigfylte sprøyte er kun til engangsbruk.

Den første injeksjonen som administreres av pasient eller omsorgsperson, bør settes under veiledning av kvalifisert helsepersonell. Pasienter og/eller omsorgspersoner bør få opplæring i subkutan administrasjon av Tegsedi.

Injeksjonssteder omfatter abdomen, øvre del av lårene eller yttersiden av overarmen. Det er viktig å rotere injeksjonssteder. Om injeksjonen settes i overarmen, bør den administreres av en annen person. Injeksjon bør ikke settes i midjen eller andre steder som kan utsettes for press eller gnissing fra bekledning. Tegsedi bør ikke injiseres på områder med hudsykdommer eller skader. Tatoveringer og arr bør også unngås.

Den ferdigfylte sprøyten bør nå romtemperatur før injeksjon. Den bør tas ut av kjøleskapet minst 30 minutter før bruk. Andre oppvarmingsmetoder må ikke brukes.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Trombocytantall $< 100 \times 10^9/l$ før behandling.

Protein-kreatinin-ratio i urin (UPCR) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) før behandling.

Estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) < 45 ml/min/1,73 m².

Alvorlig nedsatt leverfunksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Trombocytopeni

Inotersen er forbundet med redusert trombocytantall, som kan føre til trombocytopeni på ethvert tidspunkt under behandlingen (se pkt. 4.8). Trombocytantallet bør overvåkes annenhver uke gjennom hele behandlingsforløpet med inotersen og i 8 uker etter avsluttet behandling. Anbefalinger for justering av overvåkingsfrekvens og inotersendosering er spesifisert i tabell 1 (se pkt. 4.2).

Pasientene bør informeres om å rapportere til sin lege umiddelbart om de opplever tegn på uvanlig eller langvarig blødning (f.eks. petekkier, spontane bløduttreddelser, subkonjunktival blødning, neseblødning, blødning fra tannkjøttet, blod i urin eller avføring, blødning i det hvite i øyet), stiv nakke eller atypisk kraftig hodepine fordi disse symptomene kan være forårsaket av blødning i hjernen.

Spesiell forsiktighet bør utvises hos eldre pasienter, hos pasienter som bruker antitrombotiske legemidler, blodplatehemmere eller legemidler som kan senke trombocytantallet (se pkt. 4.5) og hos pasienter med tidligere større blødningshendelser.

Glomerulonefritt/svekket nyrefunksjon

Glomerulonefritt har oppstått hos pasienter som har vært behandlet med inotersen (se pkt. 4.8). Svekket nyrefunksjon er også observert hos en rekke pasienter, uten tegn på glomerulonefritt (se pkt. 4.8).

UPCR og eGFR bør overvåkes hver 3. måned eller hyppigere, som klinisk indisert, med utgangspunkt i historikken for den kroniske nyresykdommen og/eller renal amyloidose. UPCR og eGFR bør overvåkes i 8 uker etter avsluttet behandling. Pasienter med UPCR som er høyere eller tilsvarende to ganger øvre normalgrense, eller som har eGFR < 60 ml/min, som bekreftes ved gjentatt testing og i fravær av en alternativ forklaring, bør overvåkes hver 4. uke.

I tilfelle av en reduksjon i eGFR > 30 % i fravær av en alternativ forklaring, bør en vurdere en pause i inotersendoseringen i påvente av ytterligere vurdering av årsaken.

I tilfelle UPCR ≥ 2 g/g (226 mg/mmol), som er bekreftet ved gjentatt testing, bør det tas en pause i doseringen av inotersen mens ytterligere evaluering for akutt glomerulonefritt utføres. Behandlingen med inotersen bør seponeres permanent om akutt glomerulonefritt bekreftes. Hvis glomerulonefritt utelukkes, kan doseringen gjenopptas om klinisk indisert og etter at nyrefunksjonen er forbedret (se pkt. 4.3).

Tidlig igangsetting av immunsuppressiv terapi bør vurderes om glomerulonefrittdiagnose bekreftes.

En bør utvise forsiktighet ved bruk av nefrotoksiske legemidler og andre legemidler som kan svekke nyrefunksjonen (se pkt. 4.5).

A-vitaminmangel

Med utgangspunkt i virkningsmekanismen forventes inotersen å redusere A-vitaminnivået (retinol) i plasma til under normalt nivå (se pkt. 5.1).

A-vitaminnivået i plasma (retinol) under nedre normalgrense bør korrigeres, og eventuelle øyesymptomer eller tegn på A-vitaminmangel bør løses før inotersenbehandlingen igangsettes.

Pasienter som får inotersen bør ta oralt tilskudd av omtrent 3 000 IE A-vitamin per dag for å redusere den potensielle risikoen for okulær toksisitet på grunn av A-vitaminmangel. Henvvisning til oftalmologisk vurdering anbefales om pasientene utvikler okulære symptomer som er konsistente med A-vitaminmangel, inkludert: nedsatt nattsyn eller nattblindhet, vedvarende tørre øyne, øyebetennelse, betennelse eller sår dannelse på hornhinnen, fortykning av hornhinnen, perforasjon av hornhinnen.

I løpet av de første 60 dagene av et svangerskap kan både for høyt og for lavt A-vitaminnivå være forbundet med økt risiko for fostermisdannelser. Derfor bør svangerskap utelukkes før behandlingsstart, og kvinner i fertil alder bør bruke effektiv prevensjon (se pkt. 4.6). Om en kvinne prøver å bli gravid, bør hun slutte å ta inotersen og A-vitamin tilskudd, og A-vitaminnivået i plasma bør overvåkes og vende tilbake til normalt før hun forsøker unnfangelse.

Ved uplanlagt svangerskap bør inotersen seponeres. På grunn av den lange halveringstiden til inotersen (se pkt. 5.2) kan A-vitaminmangel også utvikle seg etter avsluttet behandling. Ingen anbefalinger kan gis om i hvilken grad man bør fortsette eller avslutte bruk av A-vitamin tilskudd i løpet av første trimester av et uplanlagt svangerskap. Om bruk av A-vitamin tilskudd fortsettes, bør den daglige dosen ikke overskride 3 000 IE per dag, på grunn av mangel på data som støtter høyere doser. Deretter bør A-vitamin tilskudd på 3 000 IE per dag gjenopptas i andre og tredje trimester om retinolnivået i plasma ennå ikke har vendt tilbake til normalt, på grunn av økt risiko for A-vitaminmangel i tredje trimester.

Det er imidlertid ikke kjent om A-vitamin tilskudd under svangerskap er tilstrekkelig til å forhindre A-vitaminmangel dersom den gravide kvinnen fortsetter å få inotersen. Økning av A-vitamin tilskuddet til over 3 000 IE per dag under svangerskapet vil trolig ikke korrigere retinolnivået i plasma, på grunn av inotersens virkningsmekanisme, og det kan være skadelig for mor og barn.

Overvåking av leverfunksjonen og legemiddelutløst leverskade

Det er vanlig at forhøyede verdier av transaminaser oppstår hos pasienter behandlet med inotersen. Alvorlige tilfeller av legemiddelutløst leverskade (DILI) har også blitt rapportert, inkludert tilfeller med en lang tid til debut (opptil 1 år). Leverfunksjon skal vurderes før behandlingsstart med inotersen. Leverenzymene bør måles 4 måneder etter behandlingsstart med inotersen og deretter årlig eller hyppigere, som klinisk indisert. Rask klinisk evaluering og tester for måling av leverfunksjon bør utføres fortrinnsvis innen 72 timer hos pasienter som rapporterer symptomer som kan tyde på leverskade, inkludert fatigue, anoreksi, ubehag i øvre høyre del av abdomen, mørk urin eller gulsott. Doseringsavbrudd bør vurderes frem til klinisk og leverfunksjonsevaluering foretas. Dersom man mistenker at en pasient har utviklet leverskade utløst av inotersen, skal inotersen permanent seponeres.

Inotersen må ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.3).

Avstøting av levertransplantat

Inotersen ble ikke evaluert hos pasienter som gjennomgikk levertransplantasjon ved kliniske studier (pkt. 4.2). Det har vært rapportert om tilfeller med avstøting av levertransplantat hos pasienter som er behandlet med inotersen. Pasientene med tidligere levertransplantasjon bør overvåkes for tegn og symptomer på transplantatavvisning under behandling med inotersen. Hos disse pasientene bør leverfunksjonstester utføres månedlig. Det bør vurderes å seponere inotersen hos pasienter som utvikler levertransplantatavvisning under behandling.

Forholdsregler før igangsetting av behandling med inotersen

Trombocytantall, estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR), protein-kreatinin-ratio i urin (UPCR), leverenzymene, graviditet og A-vitaminnivå bør måles før behandling med Tegsedi.

Forbigående økninger i C-reaktivt protein (CRP) og trombocyttnivå kan oppstå hos noen pasienter etter igangsatt behandling med inotersen. Denne reaksjonen går vanligvis spontant over etter noen få dagers behandling.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 1,5 ml, og er så godt som ”natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

En bør utvise forsiktighet ved bruk av antitrombotiske legemidler, blodplatehemmere og legemidler som kan redusere trombocytantallet, for eksempel acetylsalisylsyre, klopidoogrel, warfarin, heparin, lavmolekylære hepariner, faktor Xa-hemmere som rivaroksaban og apiksaban samt trombinhemmere, som dabigatran (se pkt. 4.2 og 4.4).

En bør utvise forsiktighet ved samtidig bruk av nefrotoksiske legemidler og andre legemidler som kan svekke nyrefunksjonen, som sulfonamider, aldosteronantagonister, anilider, naturlige opiumalkaloider og andre opioider (se pkt. 4.4). En systematisk vurdering av samtidig administrasjon av inotersen og potensielt nefrotoksiske legemidler er ikke utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Inotersen vil redusere plasmanivået av A-vitamin, som er avgjørende for normal fosterutvikling. Det er ikke kjent om A-vitamin tilskudd vil være tilstrekkelig til å redusere risikoen for fosteret (se pkt. 4.4). Derfor skal svangerskap utelukkes før behandling med inotersen igangsettes, og kvinner i fertil alder skal bruke sikker prevensjon.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av inotersen hos gravide kvinner. Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). På grunn av potensialet for teratogen risiko som skyldes ubalansert A-vitaminnivå, bør ikke inotersen brukes under svangerskap med mindre kvinnens kliniske tilstand krever behandling med inotersen. Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling med inotersen.

Amming

Det er ukjent om inotersen/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av inotersenmetabolitter i melk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Tegsedi skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det finnes ingen informasjon om effekten av inotersen på human fertilitet. Dyrestudier indikerte ingen effekt av inotersen på mannlig eller kvinnelig fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tegsedi har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De hyppigst observerte bivirkningene under behandling med inotersen var hendelser forbundet med reaksjoner på injeksjonsstedet* (50,9 %). Andre vanlige bivirkninger av inotersen var kvalme (31,3 %), hodepine (23,2 %), pyreksi (19,6 %), perifert ødem (18,8 %), frysninger (17,9 %), oppkast (15,2 %), anemi (13,4 %), trombocytopeni (13,4 %) og redusert trombocytantall (10,7 %).

Bivirkningstabell

Tabell 2 viser bivirkningene av legemidlet i henhold til MedDRAs organklasser. Innenfor hver organklasse er bivirkningene rangert etter frekvens, de hyppigste reaksjonene først. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad. I tillegg er tilsvarende frekvenskategori for hver bivirkning basert på følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 2. Liste over bivirkninger i kliniske studier og kilder etter markedsføring

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni Anemi Redusert trombocytantall	Eosinofili		
Forstyrrelser i			Overfølsomhet	

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
immunsystemet				
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Redusert appetitt		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine			
Karsykdommer		Ortostatisk hypotensjon Hypotensjon Hematom		
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast Kvalme			
Sykdommer i lever og galleveier		Økte transaminaser		Legemiddelutløste leverskader
Hud- og underhudssykdommer		Pruritus Utslett		
Sykdommer i nyre- og urinveier		Glomerulonefritt Proteinuri Nyresvikt Akutt nyreskade Nedsatt nyrefunksjon		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi Frysninger Reaksjoner på injeksjonsstedet Perifert ødem	Influensalignende sykdom Perifer hovenhet Misfarging på injeksjonsstedet		
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Kontusjon		

Beskrivelse av noen av bivirkningene

Reaksjoner på injeksjonsstedet

De hyppigst observerte bivirkningene omfattet de som var forbundet med reaksjoner på injeksjonsstedet (smerter på injeksjonsstedet, erytem, pruritus, hovenhet, utslett, indurasjon, bloduttredelser og blødning). Disse hendelsene begrenser vanligvis seg selv eller kan håndteres med symptomatisk behandling.

Trombocytopeni

Inotersen er forbundet med redusert trombocytantall, som kan føre til trombocytopeni. I fase 3-studien NEURO-TTR ble reduserte trombocytantall til under normalt ($140 \times 10^9/l$) observert hos 54 % av pasientene som ble behandlet med inotersen, og 13 % av pasienten som ble behandlet med placebo. Reduksjoner til under $100 \times 10^9/l$ ble observert hos 23 % av pasientene som ble behandlet

med inotersen, og 2 % av pasientene som fikk placebo. Bekreftede trombocytantall på $< 75 \times 10^9/l$ ble observert hos 10,7 % av pasientene behandlet med inotersen. Tre (3 %) pasienter utviklet trombocytantall $< 25 \times 10^9/l$. Én av disse pasientene fikk en dødelig intrakraniell blødning. Pasientene bør overvåkes for trombocytopeni under behandling med inotersen (se pkt. 4.4).

Immunogenisitet

I den pivotale fase 2/3-studien testet 30,4 % av pasientene som ble behandlet med inotersen, positivt for anti-legemiddel-antistoffer etter 15 måneders behandling. Utvikling av anti-legemiddel-antistoffer for inotersen var karakterisert ved sen debut (median debut > 200 dager) og lav titer (median topptiter på 284 i den pivotale studien). Det ble ikke sett noen effekt på de farmakokinetiske egenskapene (maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}), område under kurven (AUC) eller halveringstid) og effekt av inotersen ved tilstedeværelse av anti-legemiddel-antistoffer, men pasientene med disse antistoffene hadde flere reaksjoner på injeksjonsstedet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Annex V](#).

4.9 Overdosering

Ved en eventuell overdose bør støttende medisinsk pleie gis, inkludert konsultasjon med lege og nøye observasjon av pasientens kliniske status.

Trombocytter og nyrefunksjon bør testes regelmessig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet, ATC-kode: N07XX15.

Virkningsmekanisme

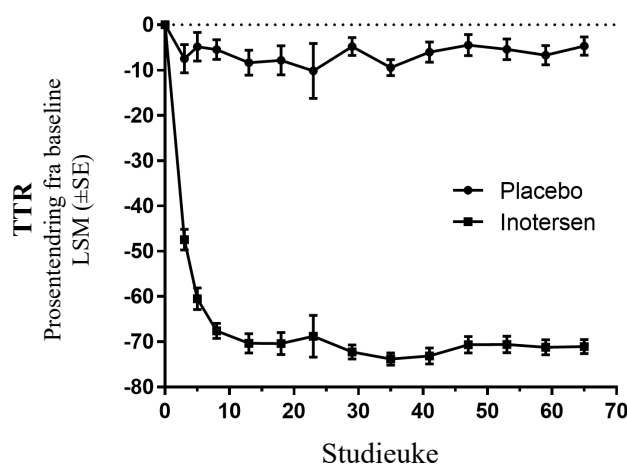
Inotersen er en 2'-O-2-metoksyetyl (2'-MOE) fosfortioatantisensoligonukleotid-hemmer (ASO) av human transtyrelin-produksjon (TTR). Den selektive bindingen av inotersen til TTR-messenger-RNA (mRNA) forårsaker nedbrytingen av TTR mRNA av både mutant og villtype (normal). Det forhindrer syntesen av TTR-protein i leveren, som fører til signifikante reduksjoner i nivået av TTR-protein av mutert og villtype som skilles ut fra leveren til blodomløpet.

TTR er et bærerprotein for retinolbindingsprotein 4 (RBP4), som er hovedbærer av A-vitamin (retinol). Derfor forventes en reduksjon i plasma-TTR å føre til en reduksjon i plasmaretinolnivået til under nedre normalgrense.

Farmakodynamiske effekter

I den pivotale randomiserte dobbeltblinde placebokontrollerte fase 2/3- studie om vurdering av effekt og sikkerhet av ISIS 420915 hos pasienter med hereditær amyloid polyneuropati (NEURO-TTR-studien) ble det i inotersengruppen observert en kraftig reduksjon i sirkulerende TTR-nivåer gjennom behandlingsperioden på 15 måneder, med gjennomsnittlige prosentendringer fra baseline i serum TTR i området fra 68,41 % til 74,03 % (medianområde: 74,64 % til 78,98 %) fra uke 13 til uke 65 (figur 1). I placebogruppen sank gjennomsnittlig TTR-konsentrasjon i serum med 8,50 % ved uke 3 og holdt seg så forholdsvis konstant gjennom hele behandlingsperioden.

Figur 1 Prosentendring fra baseline i serum-TTR over tid



Transthyretin (TTR)
Minste kvadraters gjennomsnitt (LSM)
Standardfeil (SE)

Klinisk effekt og sikkerhet

Den dobbeltblinde, placebokontrollerte multisenterstudien NEURO-TTR besto av 172 behandlede pasienter med hereditær transthyretin amyloidose med polyneuropati (hATTR-PN). Sykdommen hATTR-PN er klassifisert i 3 stadier: i) Pasienter på stadium 1 trenger ikke hjelp til å bevege seg. ii) Pasienter på stadium 2 trenger hjelp til å bevege seg. iii) Pasienter på trinn 3 er avhengig av rullestol. Forsøkspersoner i stadium 1 og 2 med hATTR-PN og en alvorlighetsgradskår for nevropati (Neuropathy Impairment Score, NIS) ≥ 10 og ≤ 130 ble rekruttert i den pivotale NEURO-TTR-studien. Studien evaluerte 284 mg inotersen administrert som én subkutan injeksjon én gang i uken i 65 behandlingsuker. Pasientene ble randomisert 2:1 til å få enten inotersen eller placebo. Primære effektendepunkter var endring fra baseline til uke 66 i totalvurdering ved mNIS+7-test og i total skår for QoL-DN-spørreskjemaet (Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy). Pasientene ble stratifisert etter sykdomsstadium (stadium 1 kontra stadium 2), TTR-mutasjon (V30M kontra ikke-V30M) og tidligere behandling med enten tafamidis eller diflunisal (ja kontra nei). Baselinedemografi og sykdomskarakteristika vises i tabell 3.

Tabell 3. Baselinedemografi

	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)
Alder (år), gjennomsnitt (SD)	59,5 (14,05)	59,0 (12,53)
Alder 65 år og over, n (%)	26 (43,3)	48 (42,9)
Mann, n (%)	41 (68,3)	77 (68,8)
mNIS+7, gjennomsnitt (SD)	74,75 (39,003)	79,16 (36,958)
Norfolk QoL-DN, gjennomsnitt (SD)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Sykdomsstadium, n (%)		
Stadium 1	42 (70,0)	74 (66,1)
Stadium 2	18 (30,0)	38 (33,9)
V30M TTR-mutasjon ¹ , n (%)		
Ja	33 (55,0)	56 (50,0)
Nei	27 (45,0)	56 (50,0)
Tidligere behandling med tafamidis eller diflunisal ¹ , n (%)		
Ja	36 (60,0)	63 (56,3)
Nei	24 (40,0)	49 (43,8)

hATTR-CM ² , n (%)	33 (55,0)	75 (66,4)
Sykdomsvarighet, hATTR-PN ³ (måneder) gjennomsnitt (SD)	64,0 (52,34)	63,9 (53,16)
Sykdomsvarighet, hATTR-CM ³ (måneder) gjennomsnitt (SD)	34,1 (29,33)	44,7 (58,00)

¹ Basert på klinisk database

² Definert som alle pasienter som er diagnostisert med hereditær transtyretin amyloidose med kardiomyopati (hATTR-CM) ved studieregistrering eller veggtykkelse på venstre ventrikel > 1,3 cm på ekkokardiogram uten kjent tidligere vedvarende hypertensjon.

³ Varighet fra symptomstart til dato for informert samtykke.
Modifisert alvorlighetsgradskår for nevropati (mNIS)
Livskvalitet ved diabetisk nevropati (QoL-DN)
Hereditær transtyretinamyloidosepolyneuropati (hATTR-PN)
Standardavvik (SD)

Endringene fra baseline ved begge primære endepunkter (mNIS+7 og Norfolk QoL-DN) viste statistisk signifikante fordeler ved inotersenbehandling ved uke 66 (tabell 4). Resultatene for flere sykdomskarakteristika [TTR-mutasjon (V30M, ikke-V30M)], sykdomsstadium (stadium 1, stadium 2), tidligere behandling med tafamidis eller diflunisal (ja, nei), tilstedeværelse av hATTR-CM (ja, nei) ved uke 66 viste statistisk signifikante fordeler i alle undergrupper basert på totalskår for mNIS+7, og alle bortsett fra én av disse undergruppene (CM-Echo Set, p=0,067) basert på total skår for Norfolk QoL-DN (tabell 5). Resultatene på tvers av komponenter av mNIS+7 og domener av totalskår for Norfolk QoL-DN var konsistente med den primære endepunktsanalysen, og viser fordeler for motoriske, sensoriske og autonome nevropatier (figur 2).

Tabell 4. Primær endepunktsanalyse mNIS+7 og Norfolk QoL-DN

	mNIS+7		Norfolk-QoL-DN	
	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)
Baseline n Gjennomsnitt (SD)	60 74,75 (39,003)	112 79,165 (36,958)	59 48,68 (26,746)	111 48,22 (27,503)
Uke 66, endring n LSM (SE) 95 % KI Forskjell i LSM (Tegsedl – Placebo) 95 % KI P-verdi	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

Livskvalitet ved diabetisk nevropati (QoL-DN)

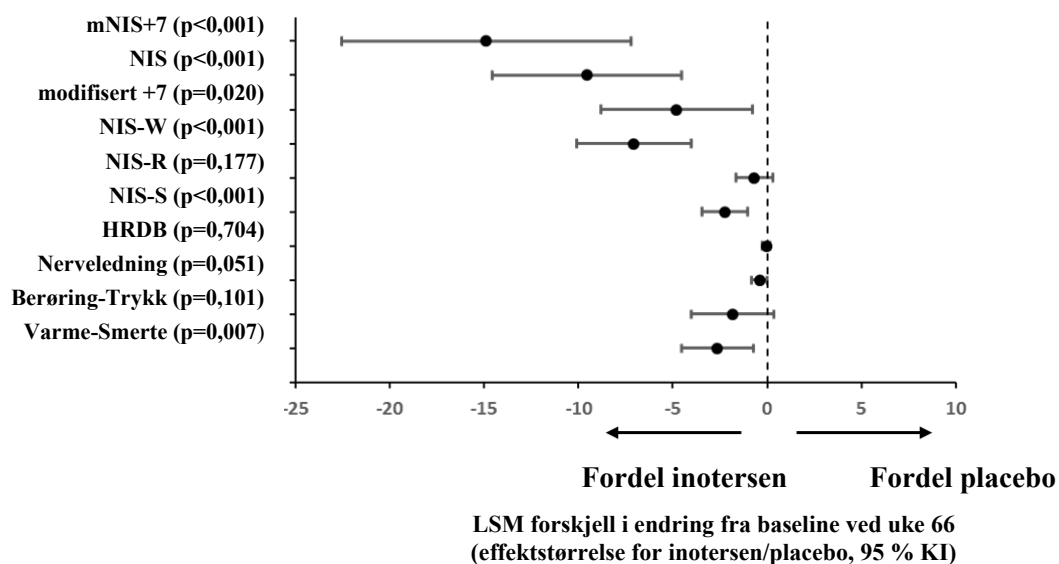
Standardavvik (SD)

Minste kvadraters gjennomsnitt (LSM)

Tabell 5. Undergruppeanalyse mNIS+7 og Norfolk QoL-DN

	mNIS+7			Norfolk QoL-DN		
		Endring fra baseline inotersen – placebo			Endring fra baseline inotersen – placebo	
Undergruppe	n (placebo, inotersen)	LSM- differanse (SE)	P-verdi	n (placebo, inotersen)	LSM- differanse (SE)	P-verdi
Uke 66						
V30M	32, 58	-13,52 (3,795)	P < 0,001	32, 58	-8,14 (3,998)	p = 0,042
Ikke-V30	28, 54	-19,06 (5,334)	P < 0,001	27, 53	-9,87 (4,666)	p = 0,034
Lidelse i stadium I	39, 74	-12,13 (3,838)	P = 0,002	38, 73	-8,44 (3,706)	p = 0,023
Lidelse i stadium II	21, 38	-24,79 (5,601)	P < 0,001	21, 38	-11,23 (5,271)	p = 0,033
Tidligere bruk av stabilisatorer	33, 61	-18,04 (4,591)	P < 0,001	32, 60	-9,26 (4,060)	p = 0,022
Behandlings-naive	27, 51	-14,87 (4,377)	P < 0,001	27, 51	-10,21 (4,659)	p = 0,028
CM-Echo Set	33, 75	-14,94 (4,083)	P < 0,001	33, 75	-7,47 (4,075)	p = 0,067
Ikke-CM-Echo Set	27, 37	-18,79 (5,197)	P < 0,001	26, 36	-11,67 (4,213)	p = 0,006

Figur 2 Forskjell i minste kvadraters gjennomsnitt (LSM), endring fra baseline mellom behandlingsgruppene i mNIS+7 og komponentene



Minste kvadraters gjennomsnitt (LSM)
 Livskvalitet ved diabetisk nevropati (QoL-DN)
 Modifisert alvorlighetsgradskår for nevropati (mNIS)
 NIS-W – underskår for svekkelse
 NIS-R – underskår for muskelstrekreflekser
 NIS-S – underskår for klinisk sansning
 Hjerterefreknens under dype åndedrett (HRDB)

En responderanalyse på mNIS+7 som bruker terskelverdier i området 0-punkts til 30-punkts økning fra baseline (ved bruk av sikkerhetssett), viste at inotersengruppen hadde en omtrent to ganger høyere responsrate enn placebogruppen ved hver analysert terskelverdi, noe som viser responskonsistens. En responder ble definert som en forsøksperson som hadde en endring fra baseline som var mindre enn eller lik terskelverdien. Forsøkspersoner som avsluttet behandlingen tidlig, uansett grunn, eller der det manglet data fra uke 66, anses som ikke-responsdere. Statistisk signifikans til fordel for inotersen ble påvist ved alle terskelverdier utover en 0-punktsendring.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Tegsedi i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved transtyretinamyloidose (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter subkutan administrasjon blir inotersen absorbert raskt til den systemiske sirkulasjonen på en doseavhengig måte, hvor mediantiden til før maksimale plasmakonsentrasjoner (C_{max}) av inotersen, som vanligvis nås innen 2 til 4 timer.

Distribusjon

Inotersen er i høy grad bundet til humant plasmaprotein (> 94 %) og bundne fraksjonen er uavhengig av konsentrasjon. Tilsynelatende distribusjonsvolum av inotersen ved steady-state er 293 l hos pasienter med hATTR. Det høye distribusjonsvolumet antyder at inotersen distribueres i omfattende grad i vevet etter subkutan administrasjon.

Biotransformasjon

Inotersen er ikke et substrat for CYP450-metabolisme og metaboliseres i vev av endonukleaser for å danne kortere inaktive oligonukleotider som er substratene for ytterligere metabolisme av eksonukleaser. Uendret inotersen er den dominerende sirkulerende komponenten.

Eliminasjon

Eliminasjon av inotersen omfatter både metabolisme i vev og utskilling i urin. Både inotersen og dets kortere oligonukleotidmetabolitter utskilles i human urin. Gjenvinning i urin av modervirkestoffet er begrenset til under 1 % innenfor 24 timer etter dosering. Etter subkutan administrasjon er elimineringshalveringstiden for inotersen omtrent 1 måned.

Spesielle populasjoner

Med utgangspunkt i populasjonsfarmakokinetisk analyse har alder, kroppsvekt, kjønn eller rase ingen klinisk relevant effekt på inoterseneksponeringen. Definitive vurderinger ble i noen tilfeller begrenset da kovariater var begrenset av det generelt lave tallet.

Eldre populasjon

Ingen generelle forskjeller i farmakokinetikken ble observert mellom andre voksne og eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

En populasjonsfarmakokinetisk analyse antyder at mildt og moderat nedsatt nyrefunksjon ikke har klinisk relevant effekt på den systemiske eksponeringen av inotersen. Ingen data er tilgjengelig hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til inotersen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ennå ikke undersøkt. Inotersen blir ikke primært fjernet ved levermetabolisme, er ikke et substrat for CYP450-oksidering og metaboliseres bredt av nukleaser i alt vev det distribueres til. Det antas derfor at farmakokinetikken ikke endres ved mildt til moderat nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologi

Redusert trombocytantall ble observert ved kroniske toksisitetstudier hos mus, rotter og aper ved 1,4 til 2 ganger human AUC ved anbefalt terapeutisk inotersendose. Kraftige trombocyttereduksjoner i forbindelse med økt blødning eller bloduttredelse ble observert hos enkelte aper. Trombocytantallet vendte tilbake til normalt da behandlingen ble stanset, men falt til enda lavere nivåer da inotersenadministrasjonen ble gjenopptatt. Dette antyder en immunologisk relatert mekanisme.

Omfattende og vedvarende opptak av inotersen ble observert i forskjellige celletyper i flere organer hos alle testede dyrearter, inkludert monocytter/makrofager, epitelceller i proksimale nyretubuli, Kupffer-celler i leveren og histiocytiske celleinfiltrater i lymfeknuter og på injeksjonssteder. Nyrenes akkumulasjon av inotersen var forbundet med proteinuri hos rotter ved 13,4 ganger human AUC ved anbefalt terapeutisk inotersendose. I tillegg ble det observert redusert thymusvekt på grunn av lymfocyttdplesjon hos mus og rotter. Hos aper ble det sett perivaskulær celleinfiltrasjon av lymfocytiske celler i flere organer. Disse proinflammatoriske organendringene ble observert ved 1,4 til 6,6 ganger human AUC ved anbefalt terapeutisk dose hos alle dyrearter som ble testet, og var fulgt av en økning i forskjellige plasmacytokiner/-kjemokiner.

Gentoksisitet/karsinogenisitet

Inotersen utviste ikke gentoksisk potensial *in vitro* og *in vivo*, og var ikke karsinogen hos transgene rasH2-mus.

Subkutan administrasjon av inotersen til Sprague-Dawley-rotter i opptil 94 uker i doser på 0,5, 2 og 6 mg/kg/uke førte til en doserelatert forekomst av subkutan pleomorft fibrosarkom og subkutan fibrosarkom (monomorf type) ved 2 og 6 mg/kg/uke på injeksjonsstedet eller i områdene rundt injeksjonsstedet. Relevansen av disse funnene for mennesker anses å være lav.

Reproduksjonstoksikologi

Inotersen viste ingen effekter på fertilitet, embryoføtal eller postnatal utvikling hos mus og kaniner ved omtrent 3 ganger maksimal anbefalt humanekvivalent dose. Overgangen av inotersen til morsmelk var lav hos mus. Inotersen er imidlertid ikke farmakologisk aktivt hos mus og kaniner. Derfor kan bare effekter relatert til inotersens kjemi registreres ved disse undersøkelsene. Likevel ble det ikke lagt merke til noen effekter på embryoføtal utvikling med en musespesifikk analog av inotersen hos mus, som var forbundet med ~60 % hemming (individuelle variasjoner på opptil 90 % reduksjon) av TTR mRNA-ekspressjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Vann til injeksjonsvæske
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemiddelet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter.

6.3 Holdbarhet

5 år.

Tegsedi kan oppbevares utenfor kjøleskap i opptil 6 uker under 30 °C. Om det ikke er brukt innen 6 uker, bør det kastes.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1,5 ml oppløsning i en klar ferdigfylt sprøyte av glass type 1.

Brett med avtagbart lokk.

Pakningsstørrelser på 1 eller 4 ferdigfylte sprøyter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tegsedi bør undersøkes visuelt før administrasjon. Oppløsningen skal være klar og fargeløs til blekgul. Innholdet skal ikke injiseres hvis oppløsningen er sløret eller inneholder synlige partikler.

Hver ferdigfylte sprøyte skal bare brukes én gang og så avhendes i beholder for skarpt avfall.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1296/001

EU/1/18/1296/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 6. juli 2018

Dato for siste fornyelse: 24. mars 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE UMLEVERING OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2.)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c (7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Før salg av Tegsedi i hver medlemsstat (MS) må innehaveren av markedsføringstillatelsen bli enig med nasjonal kompetent myndighet (NCA) om innholdet i og formatet på opplæringsmaterieil, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmåter og eventuelle andre aspekter ved programmet.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre at i hver medlemsstat der Tegsedi markedsføres, skal alle pasienter som forventes å få produktene administrert, utstyres med et varslingskort (i lommebokformat), som sikter på å forebygge og/eller minimere de viktige identifiserte risikoen for trombocytopeni, glomerulonefritt, levertoksisitet, den viktige potensielle risikoen for okulær toksisitet på grunn av A-vitaminmangel og avvisning av transplantert lever. Pasientene må også minnes om:

- å alltid bære kortet med seg under behandlingen og i opptil 8 uker etter behandlingsslutt;

- listen over tegn og symptomer på trombocytopeni, glomerulonefritt, levertoksisitet, okulær toksisitet på grunn av A-vitaminmangel og avvisning av transplantert lever, at disse kan være alvorlige eller livstruende og rådes om umiddelbart å ringe lege eller dra til legevakt om slike tegn og symptomer oppstår;
- å gjennomføre alle blod- og urinprøver som bestemt av legen;
- å ta med en liste over alle andre legemidler de bruker, ved besøk hos ethvert helsepersonell.

I tillegg til oppfordring om å inkludere kontaktopplysningene til pasientens lege og en anmodning om rapportering, bør pasientkortet også:

- varsle lege/helsepersonell om at pasienten bruker Tegsedi, med indikasjoner og de viktigste sikkerhetshensyn;
- informere lege/helsepersonell om at pasientens trombocytantall bør kontrolleres minst annenhver uke gjennom hele behandlingsforløpet med inotersen på grunn av risikoen for trombocytopeni og glomerulonefritt og at protein-kreatinin-ratio i urin må kontrolleres og estimert glomerulær filtrasjonshastighet må overvåkes minst hver tredje måned eller oftere ved klinisk indikasjon, basert på historikk med kronisk nyresykdom og/eller amyloidose i nyrene;
- informere legen om at hvis trombocytantallet faller under $25 \times 10^9/l$, bør behandlingen med Tegsedi stanses permanent. Da anbefales behandling med kortikosteroider;
- informere legen om at blodplatetall, UPCR og eGRF bør overvåkes i minst 8 uker etter at behandlingen seponeres;
- informere legen om at hvis glomerulonefritt bekreftes, bør Tegsedi-behandlingen seponeres permanent og tidlig igangsetting av immunsuppressiv behandling vurderes;
- informere helsepersonell om at Tegsedi er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Leverfunksjon må vurderes før oppstart med Tegsedi. Rask klinisk evaluering og tester for måling av leverfunksjon bør utføres fortrinnsvis innen 72 timer hos pasienter som rapporterer symptomer som kan tyde på leverskade. Doseringsavbrudd bør vurderes frem til klinisk evaluering og leverfunksjonsevaluering foretas;
- informere helsepersonell om at permanent seponering av Tegsedi er nødvendig ved legemiddelutløst leverskade;
- informere legen om at leverenzymerne bør måles 4 måneder etter oppstart av behandling med Tegsedi og årlig etter det eller oftere ved klinisk indikasjon, for å påvise tilfeller av leversvikt. Pasienter med tidligere levertransplantasjon bør overvåkes for tegn og symptomer på avvisning av transplantasjon under behandlingen med Tegsedi. Det bør utføres månedlige leverfunksjonstester av disse pasientene;
- informere legen om at hvis pasientene utvikler okulære symptomer som samsvarer med vitamin A-mangel, anbefales henvisning til oftalmologisk vurdering;
- informere legen om at seponering av Tegsedi bør vurderes for pasienter som utvikler avvisning av transplantert lever under behandlingen.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tegsedi 284 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
inotersen

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 189 mg inotersen (som inotersennatrium).
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 284 mg inotersen (som inotersennatrium) i 1,5 ml oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: saltsyre, natriumklorid, vann til injeksjonsvæske.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 ferdigfylt sprøyte
4 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk
Kun til engangsbruk.
Løft her og trekk for å åpne.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Kan oppbevares i 6 uker under 30 °C etter utlevering til pasienten. Skal kastes dersom det ikke brukes.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Tegsedl

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

AVRIVBART LOKK PÅ BRETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tegsedi 284 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
inotersen

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Akcea Therapeutics

3. UTLØPSDATO

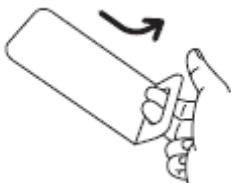
Utl.dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

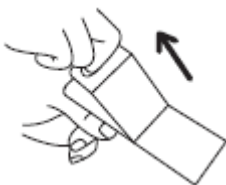
Lot

5. ANNET

Subkutan bruk



1. Bøy og brekk av.



2. Trekk for å åpne.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Tegsedi 284 mg til injeksjon
inotersen
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1,5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Tegsedi 284 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte inotersen

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tegsedi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tegsedi
3. Hvordan du bruker Tegsedi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tegsedi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tegsedi er, og hva det brukes mot

Tegsedi inneholder virkestoffet inotersen. Inotersen brukes til å behandle voksne med arvet transtyretin amyloidose. Arvet transtyretin amyloidose er en genetisk sykdom som medfører opphopning av små proteinfibre kalt transtyretin i kroppens organer slik at de ikke fungerer som de skal. Tegsedi brukes når sykdommen forårsaker symptomer på polyneuropati (nerveskade).

Inotersen er en type legemiddel som kalles en antisensoligonukleotid-hemmer. Det virker ved å redusere produksjonen av transtyretin i leveren og reduserer dermed risikoen for at transtyretinfibre blir utfelt i kroppens organer og forårsaker symptomer.

2. Hva du må vite før du bruker Tegsedi

Bruk ikke Tegsedi:

- dersom du er allergisk overfor inotersen eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom tester viser at du har altfor lavt trombocytantall. Trombocytter kalles også blodplater og er celler i blodet som kleber seg sammen og bidrar til koagulering.
- dersom tester av nyrefunksjon eller protein i urinen viser tegn på alvorlige nyreproblemer
- dersom du har alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Advarsler og forsiktighetsregler

Før du begynner behandlingen med Tegsedi, vil legen din måle blodceller, leverfunksjon, nyrefunksjon, A-vitamin- og proteinnivå i urinen. Du kan også bli testet for å sikre at du ikke er gravid. Med mindre legen uttrykkelig anbefaler det, blir du bare behandlet med Tegsedi dersom disse resultatene er på akseptable nivåer og graviditetstesten er negativ. Legen din gjentar disse kontrollene jevnlig under behandlingen. Det er viktig at du får utført disse blod- og urinprøvene med jevne mellomrom så lenge du bruker Tegsedi.

Trombocytopeni

Tegsedi kan redusere cellene i blodet som sørger for koagulering (trombocytter), og som kan føre til

en lidelse som kalles trombocytopeni på ethvert tidspunkt under behandlingen med Tegsedi (se punkt 4). Hvis man ikke har et tilstrekkelig antall trombocytter, som ved trombocytopeni, er det ikke sikkert blodet koagulerer raskt nok til at blødninger kan stanses. Det kan føre til bloduttredelser samt til mer alvorlige problemer, som kraftige blødninger og indre blødninger. Legen din kontrollerer trombocyttnivået i blodet før behandling og regelmessig under hele behandlingsforløpet med Tegsedi. Det er viktig at disse blodprøvene blir tatt med jevne mellomrom så lenge du bruker Tegsedi, på grunn av risiko for alvorlige blødninger forårsaket av lavt trombocytntall. Om du slutter å bruke Tegsedi, bør blodnivået ditt kontrolleres 8 uker etter avsluttet behandling.

Du bør oppsøke lege umiddelbart om du får uforklarlige bloduttredelser eller utslett med små, røde flekker på huden (kalt petekkier), blødning fra sår i huden som ikke stanser eller sår det siver blod fra, blødning fra tannkjøttet eller nesen, blod i urinen eller avføringen, blødning i det hvite i øynene. Ring ambulanse om du opplever stiv nakke eller uvanlig og kraftig hodepine, da disse symptomene kan være forårsaket av hjerneblødning.

Glomerulonefritt/nyreproblemer

Glomerulonefritt er en lidelse der nyrene ikke fungerer riktig på grunn av betennelse og nyreskade. Noen pasienter som behandles med inotersen, har utviklet denne lidelsen. Symptomer på glomerulonefritt er skummende urin, rosa- eller brunfarget urin, blod i urinen og mindre vannlatingsmengder enn vanlig.

Noen pasienter som har vært behandlet med inotersen, har også fått redusert nyrefunksjon uten å ha hatt glomerulonefritt.

Legen din kontrollerer nyrefunksjonen før behandling og regelmessig under behandling med Tegsedi. Det er viktig at disse blodprøvene blir tatt med jevne mellomrom så lenge du bruker Tegsedi, på grunn av risiko for nyreproblemer. Om du slutter å bruke Tegsedi, bør nyrefunksjonen kontrolleres 8 uker etter avsluttet behandling. Om du utvikler glomerulonefritt, vil legen din behandle deg for denne lidelsen.

A-vitaminmangel

Tegsedi kan senke nivået av A-vitamin (også kalt retinol) i kroppen. Legen din måler dette, om nivået allerede er lavt, bør det korrigeres og eventuelle symptomer gå tilbake før du starter behandlingen med Tegsedi. Symptomer på lavt A-vitaminnivå omfatter:

- tørre øyne, dårlig syn, nedsatt nattsyn, tåketete eller uklart syn

Om du har problemer med synet eller andre øyeproblemer mens du bruker Tegsedi, bør du rådføre deg med legen din. Legen din kan henvise deg til en øyespesialist for kontroll om nødvendig.

Legen din vil be deg bruke daglig A-vitamintilskudd daglig under behandling med Tegsedi.

Både for høyt og for lavt A-vitaminnivå kan skade fosterutviklingen. Derfor bør kvinner i fertil alder utelukke muligheten for svangerskap før de begynner behandlingen med Tegsedi og de bør bruke sikker prevensjon (se «Svangerskap og amming» nedenfor).

Hvis du planlegger å bli gravid, bør du slutte å bruke inotersen samt A-vitamintilskudd og sørge for at A-vitaminnivået har kommet tilbake til normalt nivå før du forsøker på unnfangelse.

Hvis du får et uplanlagt svangerskap, bør du slutte å bruke inotersen. På grunn av den forlengede aktiviteten til Tegsedi, kan imidlertid et redusert A-vitaminnivå vedvare. Det er ikke kjent om det kan skade det ufødte barnet om du fortsetter å ta A-vitamintilskudd på 3 000 IE per dag gjennom første trimester av svangerskapet, men denne dosen bør ikke overskrides. Du bør begynne å ta A-vitamintilskudd igjen i andre og tredje trimester av svangerskapet om A-vitaminnivået ennå ikke har gått tilbake til normalt, på grunn av økt risiko for A-vitaminmangel i tredje trimester.

Leverskader og overvåking

Tegsedi kan forårsake leverproblemer. Du må ta en blodprøve før du begynner å bruke inotersen for å sjekke om leveren din fungerer som den skal. Du må også ta regelmessige blodprøver mens du bruker dette legemidlet. Det er viktig at du tar disse regelmessige blodprøvene så lenge du bruker Tegsedi.

Levertransplantatavvisning

Snakk med legen din før du bruker Tegsedi hvis du tidligere har fått et levertransplantat. Det har vært rapportert om tilfeller av levertransplantatavvisning hos pasienter som er behandlet med Tegsedi. Legen din vil overvåke deg regelmessig for dette under behandling med Tegsedi.

Barn og ungdom

Tegsedi bør ikke gis til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Tegsedi

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er viktig at du informerer legen din om du allerede behandles med noe av følgende:

- legemidler som forhindrer blodkoagulering, eller som senker trombocytantallet i blodet, f.eks. acetylsalisylsyre, heparin, warfarin, klopido-rel, rivaroksaban og dabigatran
- eventuelle legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen eller skade nyrene, f.eks. sulfonamider (brukes som antibakterielt middel), anilider (brukes til å behandle feber, verking og smerter), aldosteronantagonister (brukes som diuretikum) og naturlige opiumalkaloider og andre opioider (som brukes til å behandle smerte)

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kvinner i fertil alder

Tegsedi reduserer A-vitaminnivået i kroppen, noe som er viktig for normal fosterutvikling under svangerskapet. Det er ikke kjent om A-vitamintilskudd kan kompensere for risikoen for A-vitaminmangel, som kan ramme det ufødte barnet ditt (se «Advarsler og forsiktighetsregler» ovenfor). Om du er en kvinne i fertil alder, bør du bruke sikker prevensjon og utelukke muligheten for svangerskap før du starter behandling med Tegsedi.

Svangerskap

Du bør ikke bruke Tegsedi om du er gravid, med mindre legen uttrykkelig anbefaler det.

Amming

Inotersen kan gå over i morsmelk. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Du bør snakke med lege for å finne ut om du enten bør slutte å amme eller slutte å bruke Tegsedi.

Kjøring og bruk av maskiner

Bruk av Tegsedi er ikke påvist å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Tegsedi inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 1,5 ml, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Tegsedi

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen av Tegsedi er én dose med 284 mg inotersen.

Dosene bør administreres én gang i uken. Alle påfølgende doser bør injiseres én gang i uken på samme dag hver uke.

Administrasjonsvei og administrasjonsmåte

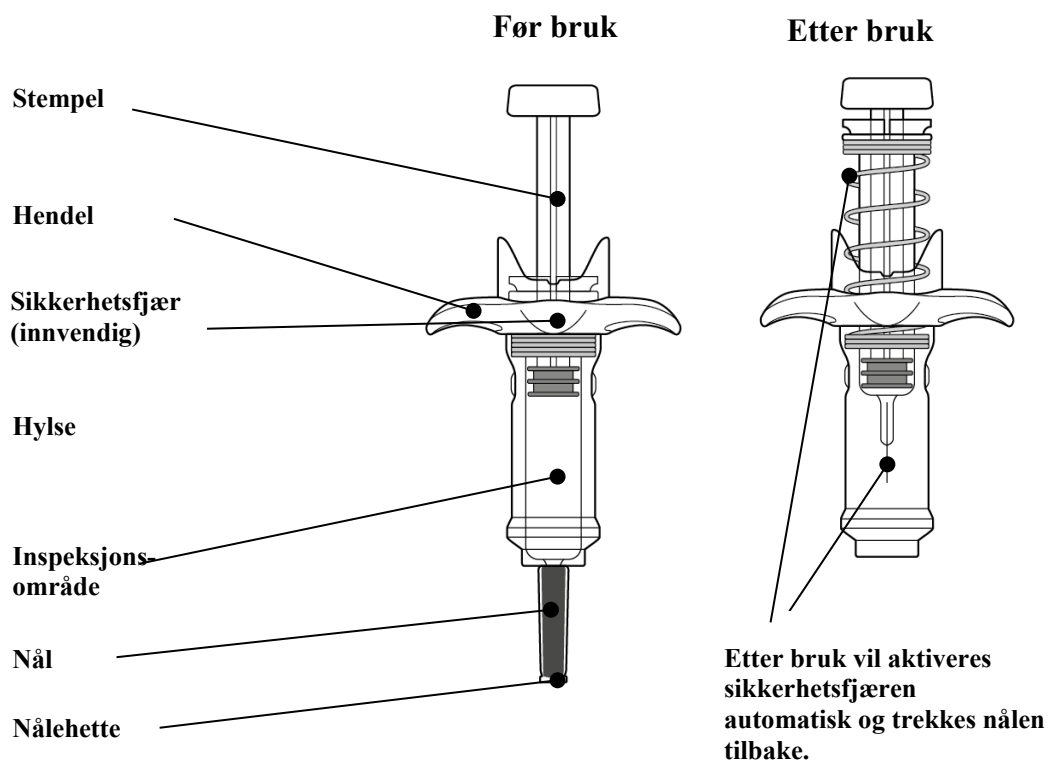
Tegsedi skal bare injiseres under huden (subkutan).

Bruksanvisning

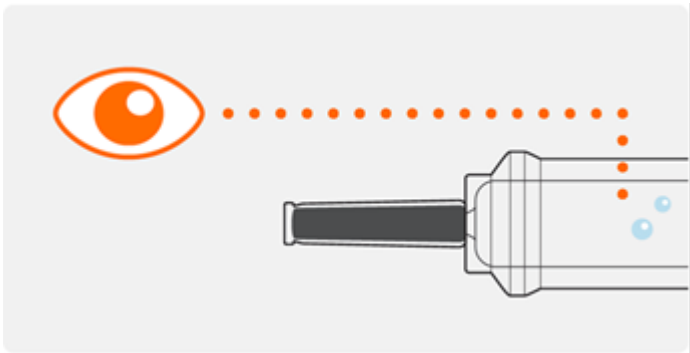
Før du bruker den ferdigfylte sprøyten, skal legen vise deg eller en omsorgsperson hvordan den brukes på riktig måte. Hvis du eller omsorgspersonen har spørsmål, bør dere rådføre dere med legen.

Les bruksanvisningen før du begynner å bruke den ferdigfylte sprøyten og hver gang du henter ut nye legemidler. Informasjonen kan være oppdatert.

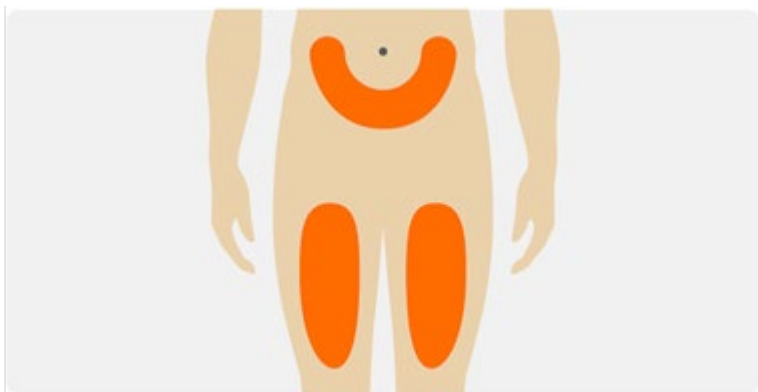
Deler



Hver ferdigfylte sprøyte inneholder én dose og skal bare brukes én gang.

ADVARSLER	
Ikke fjern nålehetten før du har nådd trinn 6 i disse instruksjonene og er klar til å injisere Tegsedi. Ikke del sprøyten din med andre personer. Ikke gjenbruk sprøyten. Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten hvis den har falt på en hard overflate eller er skadet. Ikke frys den ferdigfylte sprøyten. Dersom noe av ovenstående skjer, kaster du den ferdigfylte sprøyten i en punksjonssikker beholder (beholder for skarpt avfall) og bruker en ny ferdigfylt sprøyte.	
FORBEREDELSE	
1. Klargjør utstyret	
- 1 ferdigfylt sprøyte fra kjøleskapet - 1 alkoholserviett (følger ikke med) - 1 gaskompress eller bomullsdott (følger ikke med) - 1 punksjonssikker beholder (for skarpt avfall) (følger ikke med) Ikke injiser legemidlet før du har klargjort utstyret ovenfor.	
2. Gjør den ferdigfylte sprøyten klar til bruk	
• Ta ut plastbrettet fra esken og sjekk utløpsdatoen. Skal ikke brukes etter utløpsdatoen. • La den ferdigfylte sprøyten nå romtemperatur (20 °C til 25 °C) i 30 minutter før injeksjonen. Ikke varm opp den ferdigfylte sprøyten på noen annen måte. For eksempel, sprøyten skal ikke varmes opp i mikrobølgeovn eller varmt vann, eller ved å plasseres nær andre varmekilder. • Fjern den ferdigfylte sprøyten fra brettet ved å holde i sprøytesylinderen. Ikke flytt på stempelet.	
3. Sjekk legemidlet i den ferdigfylte sprøyten	
	Se i inspeksjonsområdet for å sjekke at oppløsningen er klar og fargeløs eller blekgul. Det er normalt med luftbobler i oppløsningen. Du trenger ikke gjøre noe med det. Ikke bruk oppløsningen hvis den ser slørete eller misfarget ut, eller hvis den har partikler. Dersom oppløsningen ser slørete eller misfarget ut, eller hvis den har partikler, kaster du den ferdigfylte sprøyten i en punksjonsbestandig beholder (beholder for skarpt avfall) og bruker en ny ferdigfylt sprøyte.

4. Velg injeksjonssted



Velg et injeksjonssted på magen eller forsiden av lårene.

Injeksjonsstedet kan også være yttersiden av overarmen, dersom Tegnede gis av en omsorgsperson.

Ikke sett sprøyten i et område på 3 cm fra navlen.

Ikke sett sprøyten på samme sted hver gang.

Ikke sett sprøyten der huden har bloduttredelser, er øm, rød eller hard.

Ikke sett sprøyten i tatoveringer, arr eller skadet hud.

Ikke sett sprøyten gjennom klær.

5. Rengjør injeksjonsstedet



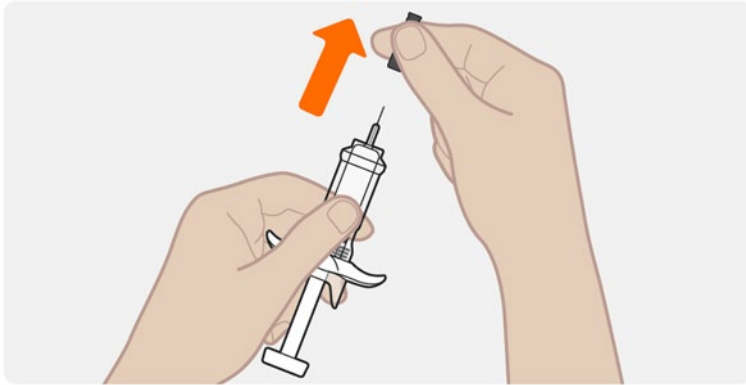
Vask hendene med såpe og vann.

Rengjør injeksjonsstedet med en alkoholserviett, bruk sirkelbevegelse. La huden lufttørke.

Ikke berør området igjen før du setter sprøyten.

INJEKSJON

6. Ta av nåleheten



Hold den ferdigfylte sprøyten i sylindere med nålen bort fra deg.

Ta av nåleheten ved å trekke den rett av. Ikke vri. Du kan se en væskedråpe i enden av nålen. Dette er normalt.

Hold hendene borte fra stempelet, så du ikke presser det inn før du er klar til å injisere.

Ikke ta av nåleheten før like før du injiserer.

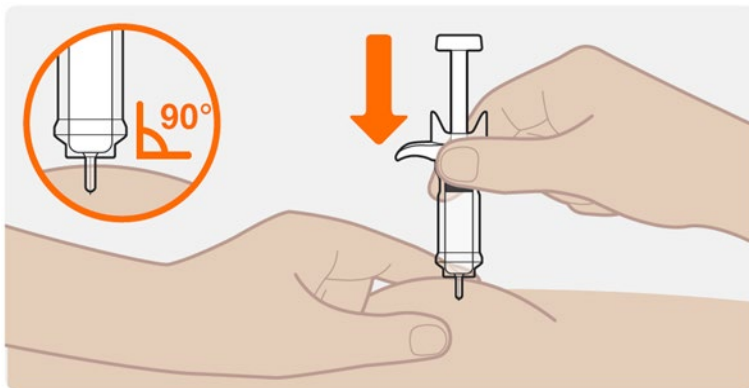
Ikke trekk av hetten mens du holder den ferdigfylte sprøyten i stempelet. Hold alltid i sprøytesylindere.

Ikke la nålen komme i berøring med noen overflater.

Ikke fjern luftbobler fra den ferdigfylte sprøyten.

Ikke sett på nåleheten igjen på den ferdigfylte sprøyten.

7. Stikk inn nålen



Hold den ferdigfylte sprøyten i den ene hånden.

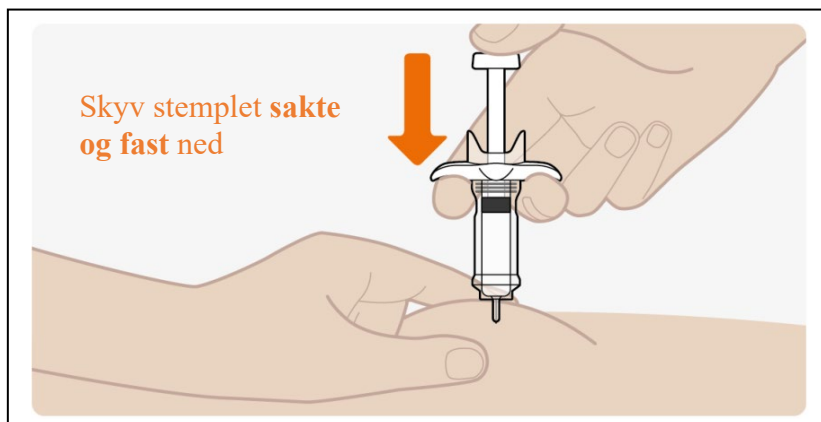
Hold huden ved injeksjonsstedet slik helsepersonell har vist deg.

Du bør enten klemme forsiktig i huden på injeksjonsstedet eller sette injeksjonen uten å klemme på huden.

Stikk nålen sakte inn på valgt injeksjonssted i en vinkel på 90°, til den er stukket helt inn.

Ikke hold den ferdigfylte sprøyten etter stempelet eller press mot stempelet for å stikke inn nålen.

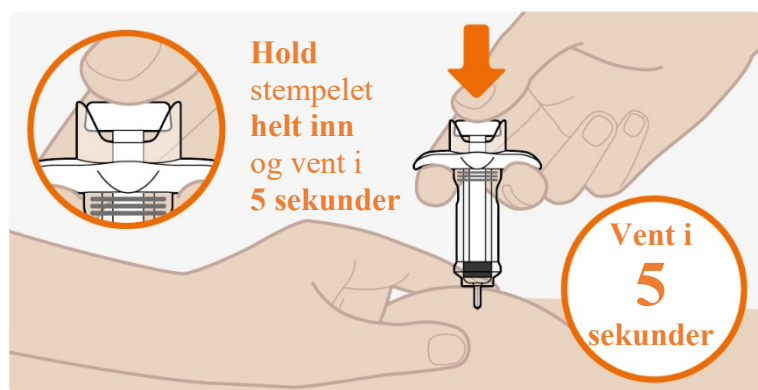
8. Start injeksjonen



Skyv stempelet sakte og fast helt inn til legemidlet er injisert. Pass på at nålen er stukket helt inn på injeksjonsstedet mens du sprøyter inn legemidlet. Det er viktig å skyve stempelet helt inn.

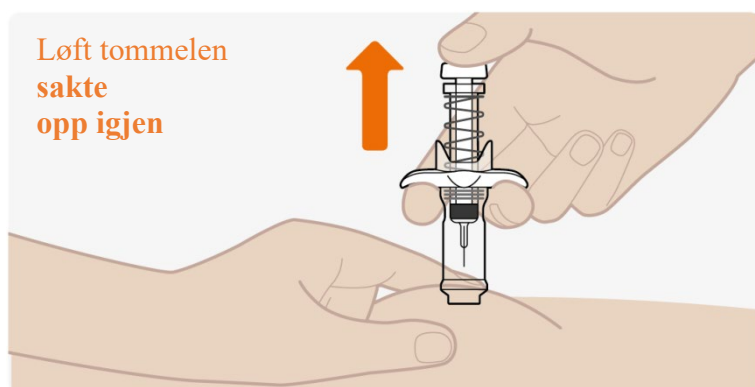
Den ferdigfylte sprøyten kan lage en klikkelyd mens du skyver inn stempelet. Dette er normalt. Dette **betyr ikke** at injeksjonen er ferdig. stempelet kan føles stivt mot slutten av injeksjonen. Det kan være nødvendig å presse litt hardere på stemplet for å forsikre deg om at du har skjøvet det så langt inn det går. **Ikke** slipp stempelet.

9. Skyv stemplet inn



Skyv fast på stemplet i slutten av injeksjonen. Hold stempelet helt inn, og vent i **5 sekunder**. Hvis du slipper stempelet for raskt, kan du miste noe av legemidlet. Stempelet begynner å løftes automatisk, noe som betyr at det er trykket helt inn. Trykk ned igjen om stempelet ikke begynner å løftes automatisk.

10. Fullfør injeksjonen



Løft sakte opp i stampelet igjen og la sikkerhetsfjæren skyve stampelet opp automatisk.

Nålen skal nå være trukket trygt inn i den ferdigfylte sprøyten igjen og sikkerhetsmekanismefjæren skal være synlig på utsiden av stampelet. Når stampelet stanser, er injeksjonen fullført.

Hvis stampelet ikke stiger opp automatisk når du slipper trykket, betyr det at sikkerhetsfjæren ikke ble aktivert, og du må skyve inn stampelet igjen, men hardere denne gangen.

Ikke trekk stampelet opp for hånd. Løft hele den ferdigfylte sprøyten rett opp.

Ikke forsøk å sette hetten på nålen som er trukket tilbake.

Ikke gni på injeksjonsstedet.

AVHENDING OG HÅNDTERING

Avhending av den brukte ferdigfylte sprøyten



Plasser den brukte ferdigfylte sprøyten i en beholder for skarpt avfall umiddelbart etter bruk. Ikke kast den ferdigfylte sprøyten i husholdningsavfall.

Dersom du tar for mye av Tegsedi

Kontakt lege eller apotek, eller dra til akuttmottak på sykehus umiddelbart, selv om du ikke har symptomer.

Dersom du har glemt å ta Tegsedi

Dersom en dose Tegsedi blir glemt, skal neste dose administreres så snart som mulig, med mindre neste planlagte dose er innen to dager. I så tilfelle skal den glemte dosen hoppes over og neste dose administreres som planlagt.

Du skal **ikke** ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandlingen med Tegsedi

Ikke slutt å bruke Tegsedi med mindre legen din ber deg om det.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du legger merke til noen av følgende alvorlige bivirkninger, må du slutte å bruke Tegsedi og kontakte lege umiddelbart:

- Symptomer som kan antyde glomerulonefritt (der nyrene ikke fungerer som de skal), som skummende urin, rosa- eller brunfarget urin, blod i urinen eller mindre vannlating enn vanlig. Glomerulonefritt er en vanlig bivirkning av inotersen (kan ramme opptil 1 av 10 personer).
- Symptomer som kan antyde trombocytopeni (der blodet ikke koagulerer på grunn av lavt nivå av trombocytter), som uforklarlige bloduttredelser eller et utslett med små, røde flekker på huden (kalt petekker), blødning fra sår i huden som ikke stanser, eller sår det siver blod fra, blødning fra tannkjøttet eller nesen, blod i urinen eller avføringen, blødning i det hvite i øynene. Lavt nivå av trombocytter er en svært vanlig bivirkning av inotersen (kan ramme over 1 av 10 personer).
- Symptomer som kan tyde på leverskade, som f.eks. gulfarging av øynene eller huden eller mørk urin, eventuelt sammen med hudkløe, smerter i øvre høyre del av mageområdet (abdomen), tap av appetitt, blødning eller at det er lettere å få blåmerker enn vanlig, eller trøtthetsfølelse.

Ring ambulanse om du opplever stiv nakke eller uvanlig og kraftig hodepine, da disse symptomene kan være forårsaket av hjerneblødning.

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan ramme over 1 av 10 personer)

- Redusert antall røde blodlegemer, som kan gjøre huden blek og forårsake svekkelser eller kortpustethet (anemi)
- Hodepine
- Oppkast eller kvalme
- Økt kroppstemperatur
- Kuldefølelse (frysninger) eller skjelving
- Smerter, rødhet, kløe eller bloduttredelser på injeksjonsstedet
- Hovenhet i ankler, føtter eller fingre (perifert ødem)

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- Økt antall hvite blodceller, kalt eosinofiler, i blodet (eosinofili)
- Redusert appetitt
- Svimmelhet eller ørhet, særlig når du reiser deg (lavt blodtrykk, hypotensjon)
- Bloduttredelser
- Oppsamling av blod i vevet, som kan ligne kraftige bloduttredelser (hematom)
- Kløe
- Utslett
- Nyreskade som fører til redusert nyrefunksjon eller nyresvikt
- Endrede resultater på blod- og urinprøver (dette kan tyde på lever- eller nyreskade)
- Influensalignende symptomer, som feber, verking og frysninger (influensalignende sykdom)
- Hovenhet eller misfarget hud på injeksjonsstedet

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- Allergisk reaksjon

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Annex V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tegsedi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, brettet og den ferdigfylte sprøyten etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Tegsedi kan oppbevares utenfor kjøleskap i opptil 6 uker under 30 °C. Om det ikke er brukt innen 6 uker, bør det kastes.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at innholdet er sløret eller inneholder partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av Tegsedi

- Virkestoff er inotersen.
- Hver ml inneholder 189 mg inotersen (som inotersennatrium). Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 284 mg inotersen (som inotersennatrium) i 1,5 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er vann til injeksjonsvæsker, natriumhydroksid og saltsyre (se "Tegsedi inneholder natrium" i avsnitt 2).

Hvordan Tegsedi ser ut og innholdet i pakningen

Tegsedi er en klar, fargeløs til blekgul oppløsning til innsprøyting med en ferdigfylt sprøyte (injeksjon).

Tegsedi er tilgjengelig i pakningsstørrelser på enten 1 eller 4 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.