BILAGA 1

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tegsedi 284 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 189 mg inotersen (som inotersennatrium).
Varje förfylld spruta innehåller 284 mg inotersen (som inotersennatrium) i 1,5 ml lösning.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion)

Klar, färglös till ljusgul lösning (pH 7,5 - 8,8)

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tegsedi är avsett för behandling av polyneuropati i stadium 1 eller 2 hos vuxna patienter med ärftlig transtyretinamyloidos (hATTR, Skelleftesjukan).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling ska initieras av och kontrolleras av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med ärftlig transtyretinamyloidos.

Dosering

Rekommenderad dos är 284 mg inotersen som subkutan injektion. Dosen ska administreras en gång per vecka. Patienterna ska informeras att få injektionen samma veckodag varje vecka för konsekvent dosering.

Dosjustering vid minskat antal trombocyter
Inotersen associeras med minskat antal trombocyter, vilket kan leda till trombocytopeni. Dosen ska justeras utifrån laboratorievärden enligt följande:

Tabell 1 Kontroll av inotersen och doseringsrekommendationer efter trombocytantal

Trombocytantal ($x10^9$/l)	Kontrollfrekvens	Dosering
> 100	Varannan vecka	Dosering ska fortsätta varje vecka.
≥ 75 till < 100*	Varje vecka	Doseringsfrekvensen ska minskas till 284 mg varannan vecka
< 75*	Två gånger per vecka tills 3 värden i rad är över 75, därefter kontroll varje vecka.	Doseringsavbrott tills 3 värden i rad är > 100. Vid återinsättning av behandling ska doseringsfrekvensen

Trombocytantal (x10^9/l)	Kontrollfrekvens	Dosering
		minskas till 284 mg varannan vecka.
< 50†‡	Två gånger per vecka tills 3 värden i rad är över 75, därefter kontroll varje vecka. Tätare kontroller ska övervägas om det finns ytterligare riskfaktorer för blödning.	Doseringsavbrott tills 3 värden i rad är > 100. Vid återinsättning av behandling ska doseringsfrekvensen minskas till 284 mg varannan vecka. Kortikosteroider ska övervägas om det finns ytterligare riskfaktorer för blödning.
< 25†	Dagligen tills 2 värden i rad är över 25. Därefter kontroll två gånger per vecka tills 3 värden i rad är över 75. Därefter kontroll varje vecka tills stabilitet.	Behandlingen ska sättas ut. Kortikosteroider rekommenderas.

* Om det efterföljande testet bekräftar det initiala testresultatet ska kontrollfrekvens och dosering justeras enligt rekommendation i tabellen.

‡Ytterligare riskfaktorer för blödning inkluderar ålder > 60 år, behandling med antikoagulantia eller trombocytaggregationshämmare och/eller större blödningshändelser i anamnesen.

†Om inte kortikosteroider är kontraindicerade rekommenderas glukokortikoidbehandling starkt för att vända minskningen av trombocyter. Patienter som avslutar behandling med inotersen på grund av trombocytantal under 25 x 10^9/l ska inte återinsättas på behandling.

Glömda doser
Om en dos inotersen glöms bort ska nästa dos administreras så snart som möjligt, såvida inte nästa planerade dos är inom två dagar. I det senare fallet ska den glömda dosen hoppas över och nästa dos administreras som planerat.

Särskilda populationer

Äldre
Ingen dosjustering krävs hos patienter 65 år och äldre (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Inotersen ska inte användas till patienter med en urinprotein/kreatininkvot (UPCR) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) eller uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) < 45 ml/min/1,73 m^2 (se avsnitt 4.3).

På grund av risken för glomerulonefrit och eventuell försämring av njurfunktion ska UPCR och eGFR kontrolleras under behandling med inotersen (se avsnitt 4.4). Om akut glomerulonefrit bekräftas ska permanent utsättning av behandlingen övervägas.

Nedsatt leverfunktion
Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Inotersen får inte användas till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Patienter som genomgår levertransplantation
Inotersen har inte utvärderats hos patienter som genomgår levertransplantation. Det rekommenderas därför att inotersen sätts ut hos patienter som genomgår levertransplantation.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för inotersen för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Endast för subkutan användning. Varje förfylld spruta är endast avsedd för engångsbruk.

Den första injektion som administreras av patienten eller vårdgivare ska ske under vägledning av lämplig hälso- och sjukvårdspersonal. Patient och/eller vårdgivare ska få utbildning i subkutan administrering av Tegsedi.

Injektionsställen inkluderar buken, lårets övre del eller överarmens utsida. Det är viktigt att växla injektionsställen. Injektion i överarmen ska administreras av en annan person. Injektion ska undvikas vid midjelinjen och andra ställen där kläder kan trycka eller skava. Tegsedi ska inte injiceras i områden med hudsjukdom eller hudskada. Tatueringar och ärr ska också undvikas.

Den förfyllda sprutan ska uppnå rumstemperatur före injektion. Den ska tas ut ur kylskåpet minst 30 minuter före användning. Inga andra uppvärmningsmetoder ska användas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Trombocytantal < 100 x 10^9/l före behandling.

Urinprotein/kreatininkvot (UPCR) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) före behandling.

Uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) < 45 ml/min/1,73 m^2.

Gravt nedsatt leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Trombocytopeni

Inotersen förknippas med minskat antal trombocyter, vilket kan leda till trombocytopeni när som helst under behandlingen (se avsnitt 4.8). Trombocytantal ska kontrolleras varannan vecka under hela behandlingsperioden med inotersen och under 8 veckor efter utsättning av behandling. Rekommendationer för att ändra kontrollfrekvens och dosering av inotersen finns i tabell 1 (se avsnitt 4.2).

Patienter ska instrueras att omedelbart kontakta läkare om de drabbas av tecken på ovanlig eller långvarig blödning (t.ex. petekier, spontana blåmärken, subkonjunktival blödning, näsblödningar, blödning från tandköttet, blod i urinen eller avföringen, blödning i ögonvitorna), nackstelhet eller atypisk svår huvudvärk, eftersom dessa symtom kan bero på hjärnblödning.

Särskild försiktighet ska iakttas hos äldre patienter, hos patienter som tar antitrombotiska medel, trombocytaggregationshämmare eller läkemedel som kan minska trombocytantalet (se avsnitt 4.5) och hos patienter med större blödningshändelser i anamnesen.

Glomerulonefrit/försämring av njurfunktion

Glomerulonefrit har uppkommit hos patienter behandlade med inotersen (se avsnitt 4.8). Försämring av njurfunktion har också observerats hos ett antal patienter utan tecken på glomerulonefrit (se avsnitt 4.8).

UPCR och eGFR ska kontrolleras var 3:e månad eller oftare, enligt klinisk indikation, baserat på tidigare kronisk njursjukdom och/eller njuramyloidos. UPCR och eGFR ska kontrolleras under 8 veckor efter utsatt behandling. Patienter med UPCR som överstiger eller är lika med två gånger det övre normalvärdet eller eGFR < 60 ml/min (bekräftade med upprepade tester) och där en alternativ förklaring saknas, ska kontrolleras var 4:e vecka.

Vid en minskning av eGFR > 30 % och avsaknad av alternativ förklaring, ska ett doseringsavbrott av inotersen övervägas i väntan på ytterligare utvärdering av orsaken.

Vid UPCR≥ 2 g/g (226 mg/mmol), bekräftad med upprepade tester, ska behandling med inotersen avbrytas medan ytterligare utvärdering för akut glomerulonefrit utförs. Inotersen ska sättas ut permanent om akut glomerulonefrit bekräftas. Om glomerulonefrit kan uteslutas kan dosering återupptas om det är kliniskt indicerat och efter förbättring av njurfunktionen (se avsnitt 4.3).

Tidig insättning av immunsuppressiv behandling ska övervägas om en diagnos på glomerulonefrit bekräftas.

Försiktighet ska iakttas med nefrotoxiska läkemedel och andra läkemedel som kan försämra njurfunktionen (se avsnitt 4.5).

Vitamin A-brist

Baserat på verkningsmekanismen förväntas inotersen minska plasmanivåerna av vitamin A (retinol) till under normala nivåer (se avsnitt 5.1).

Plasmanivåer av vitamin A (retinol) under den nedre normalgränsen ska korrigeras och alla ögonsymtom eller tecken på vitamin A-brist ska ha försvunnit innan inotersen sätts in.

Patienter som får inotersen ska ta ett oralt tillskott på cirka 3 000 IE vitamin A per dag för att minska den eventuella risken för ögontoxicitet på grund av vitamin A-brist. Remittering för oftalmologisk bedömning rekommenderas om patienter utvecklar ögonsymtom som överensstämmer med vitamin A-brist, inklusive: försämrat nattseende eller nattblindhet, ihållande torra ögon, ögoninflammation, hornhinneinflammation, hornhinnesår, förtjockning av hornhinnan eller hornhinneperforation.

Under graviditetens första 60 dagar kan både för höga och för låga nivåer av vitamin A associeras med en ökad risk för fostermissbildning. Graviditet bör således uteslutas innan behandling påbörjas och fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod (se avsnitt 4.6). Om en kvinna avser att bli gravid ska inotersen och tillskott av vitamin A sättas ut före och under graviditet och plasmanivåerna av vitamin A ska kontrolleras och ska ha återgått till det normala före försök till befruktning.

Vid en oplanerad graviditet bör inotersen sättas ut. På grund av inotersens långa halveringstid (se avsnitt 5.2) kan vitamin A-brist utvecklas även efter avslutad behandling. Ingen rekommendation kan lämnas om tillskott av vitamin A ska fortsätta ges eller sättas ut under den första trimestern av en oplanerad graviditet. Vid fortsatt tillskott av vitamin A ska dosen inte överstiga 3 000 IE per dag, på grund av avsaknad av data som stöder högre doser. Därefter bör tillskott av 3 000 IE vitamin A per dag återupptas under den andra och tredje trimestern om plasmanivåerna av retinol ännu inte har återgått till det normala på grund av en ökad risk för vitamin A-brist under den tredje trimestern.

Det är inte känt om tillskott av vitamin A under graviditet räcker för att förhindra vitamin A-brist om den gravida kvinnan fortsätter få inotersen. Ett ökat tillskott av vitamin A till över 3 000 IE per dag under graviditet korrigerar dock sannolikt inte retinolnivåerna i plasma på grund av inotersens verkningsmekanism och kan vara skadligt för modern och fostret.

Övervakning av leverfunktionen och läkemedelsinducerad leverskada

Det är vanligt med förhöjda transaminaser hos patienter som behandlas med inotersen. Allvarliga fall av läkemedelsinducerad leverskada (DILI) har även rapporterats, inklusive fall med lång tid till debut (upp till 1 år). Leverfunktionen ska bedömas innan behandling med inotersen inleds. Leverenzymer ska kontrolleras 4 månader efter insättning av behandling med inotersen och därefter årligen eller oftare, om det är kliniskt indicerat. En omgående klinisk bedömning och mätning med leverfunktionstester ska utföras, helst inom 72 timmar, på patienter som rapporterar symtom som kan tyda på leverskada, inklusive trötthet, anorexi, obehag i bukens övre högra kvadrant, mörk urin eller gulsot. Dosuppehåll bör övervägas tills en klinisk utvärdering och en utvärdering av leverfunktionen har genomförts. Om en patient misstänks ha utvecklat leverskada som inducerats av inotersen, ska behandlingen med inotersen avbrytas permanent.

Inotersen får inte användas till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Avstötning av levertransplantat

Inotersen har inte utvärderats i kliniska studier hos patienter som genomgår levertransplantation (se avsnitt 4.2). Fall av avstötning av levertransplantat har rapporterats hos patienter behandlade med inotersen. Patienter med en tidigare levertransplantation bör följas med avseende på tecken och symptom på avstötning av transplantatet under behandling med inotersen. Från dessa patienter bör leverfunktionsprover tagas varje månad. Utsättning av inotersen ska övervägas hos patienter som utvecklar avstötning av levertransplantat under behandling.

Försiktighet innan behandling med inotersen sätts in

Trombocytantal, uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR), urinprotein/kreatininkvot (UPCR), leverenzymer, graviditet och halter av vitamin A ska kontrolleras innan behandling med Tegsedi sätts in.

Övergående ökningar av C-reaktivt protein (CRP) och trombocytnivåer kan uppkomma hos vissa patienter efter insättning av inotersen. Denna reaktion försvinner vanligtvis spontant efter några dagars behandling.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 1,5 ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Försiktighet ska iakttas vid behandling med antitrombotiska medel, trombocytaggregationshämmare och läkemedel som kan minska trombocytantalet, t.ex. acetylsalicylsyra, klopidogrel, warfarin, heparin, lågmolekylärt heparin, faktor Xa-hämmare såsom rivaroxaban och apixaban och trombinhämmare såsom dabigatran (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av nefrotoxiska läkemedel och andra läkemedel som kan försämra njurfunktionen, såsom sulfonamider, aldosteronantagonister, anilider, naturliga opiumalkaloider och andra opioider (se avsnitt 4.4). En systematisk bedömning av samtidig administrering av inotersen och potentiellt nefrotoxiska läkemedel inte utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Inotersen minskar plasmanivåerna av vitamin A, som är viktigt för normal fosterutveckling. Det är okänt om tillskott av vitamin A räcker för att minska risken för fostret (se avsnitt 4.4). Av detta skäl

ska graviditet uteslutas innan behandling med inotersen sätts in och fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod.

Graviditet
Det finns ingen eller begränsad mängd data från användning av inotersen hos gravida kvinnor. Djurstudier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). På grund av den eventuella teratogena risken som uppkommer av obalans i vitamin A-nivåer ska inotersen inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med inotersen. Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandling med inotersen.

Amning

Det är okänt om inotersen/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att metaboliter från inotersen utsöndras i bröstmjölk (se avsnitt 5.3). En risk för det ammande nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Tegsedi efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data om inotersens effekter på fertilitet hos människa. Djurstudier indikerade inte någon effekt av inotersen på manlig eller kvinnlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tegsedi har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste observerade biverkningarna under behandling med inotersen var händelser som associerades med reaktioner vid injektionsstället (50,9 %). Andra vanliga rapporterade biverkningar med inotersen var illamående (31,3 %), huvudvärk (23,2 %), feber (19,6 %), perifert ödem (18,8 %), frossa (17,9 %), kräkningar (15,2 %), anemi (13,4 %), trombocytopeni (13,4 %) och minskat trombocytantal (10,7 %).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

I tabell 2 visas läkemedelsbiverkningar listade enligt MedDRA:s klassificering av organsystem. Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens med de vanligaste biverkningarna först. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Dessutom är motsvarande frekvenskategori för varje biverkning baserad på följande konvention: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2. Lista över biverkningar i kliniska studier och källor efter godkännande för försäljning

Organsystem	**Mycket vanliga**	**Vanliga**	**Mindre vanliga**	**Ingen känd frekvens**
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni Anemi Minskat	Eosinofili		

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
	trombocytantal			
Immunsystemet			Överkänslighet	
Metabolism och nutrition		Nedsatt aptit		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk			
Blodkärl		Ortostatisk hypotoni Hypotoni Hematom		
Magtarmkanalen	Kräkningar Illamående			
Lever och gallvägar		Förhöjda transaminaser		Läkemedels-inducerad leverskada
Hud och subkutan vävnad		Klåda Utslag		
Njurar och urinvägar		Glomerulonefrit Proteinuri Njursvikt Akut njurskada Nedsatt njurfunktion		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber Frossa Reaktioner vid injektionsstället Perifert ödem	Influensaliknande sjukdom Perifer svullnad Missfärgning vid injektionsstället		
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Kontusion		

Beskrivning av utvalda biverkningar

Reaktioner vid injektionsstället
De vanligaste observerade biverkningarna inkluderade de som var associerade med reaktioner vid injektionsstället (smärta vid injektionsstället, erytem, klåda, svullnad, utslag, förhårdnad, blåmärken och blödning). Dessa händelser är vanligtvis antingen självbegränsande eller kan behandlas med symtomatisk behandling.

Trombocytopeni
Inotersen associeras med minskat antal trombocyter, vilket kan leda till trombocytopeni. I fas 3-studien NEURO-TTR observerades minskat antal trombocyter till under det normala (140 x 10^9/l) hos 54 % av patienterna behandlade med inotersen och 13 % av patienterna behandlade med placebo; minskningar till under 100 x 10^9/l observerades hos 23 % av patienterna behandlade med inotersen och 2 % av patienterna som fick placebo; bekräftade trombocytantal på < 75 x 10^9/l observerades hos 10,7 % av patienterna behandlade med inotersen. Tre (3 %) patienter utvecklade trombocytantal < 25 x 10^9/l och en av dessa patienter drabbades av en dödlig intrakraniell blödning. Patienterna ska kontrolleras för trombocytopeni under behandling med inotersen (se avsnitt 4.4).

Immunogenicitet
I den pivotala fas 2/3-studien testade 30,4 % av patienterna som behandlades med inotersen positivt för anti-läkemedelsantikroppar efter 15 månaders behandling. Utveckling av anti-läkemedelsantikroppar mot inotersen kännetecknades av sen debut (median debut > 200 dagar) och låg titer (median maximal titer på 284 i den pivotala studien). Ingen påverkan på de farmakokinetiska egenskaperna (maximal plasmakoncentration [C_{max}], area under kurvan [AUC] eller halveringstid) eller på effekten av inotersen observerades vid förekomst av anti-läkemedelsantikroppar, men patienter med anti-läkemedelsantikroppar hade flera reaktioner vid injektionsstället.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

I händelse av en överdosering ska stödjande medicinsk behandling sättas in inklusive konsultation med hälso- och sjukvårdspersonal och noggrann observation av patientens kliniska status.

Trombocytantal och njurfunktion ska kontrolleras regelbundet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga medel med verkan på nervsystemet, ATC-kod: N07XX15

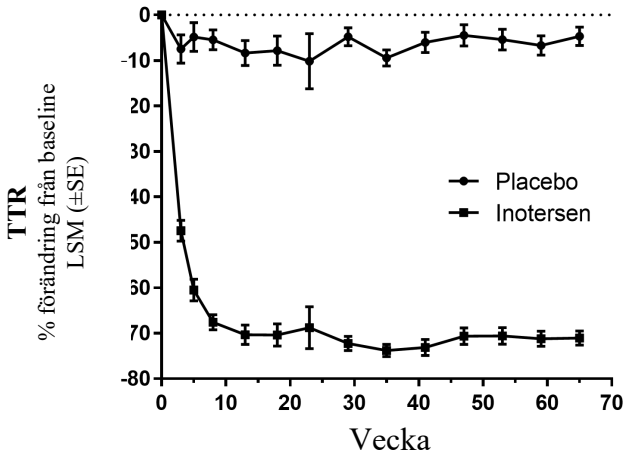
Verkningsmekanism

Inotersen är en 2-′*O*-2-metoxietyl (2-′MOE) fosforotioat antisensoligonukleotid (ASO)-hämmare av produktion av humant transtyretin (TTR). Den selektiva bindningen av inotersen till TTR budbärar-RNA (mRNA) orsakar nedbrytningen av både mutant och vildtyp (normal) TTR mRNA. Detta förhindrar syntesen av TTR-protein i levern och leder till signifikanta minskningar av nivåerna av muterat och vildtyp TTR-protein som utsöndras via levern till cirkulationen.

TTR är ett bärarprotein för retinolbindande protein 4 (RBP4) som är den viktigaste bäraren av vitamin A (retinol). Därför förväntas minskning av TTR i plasma leda till minskade plasmanivåer av retinol till under den nedre normalgränsen.

Farmakodynamisk effekt

I den pivotala studien, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie i fas 2/3 för att bedöma effekt och säkerhet för ISIS 420915 hos patienter med familjär amyloid polyneuropati (NEURO-TTR-studien) observerades kraftig minskning av cirkulerande TTR-nivåer under hela behandlingsperioden på 15 månader i behandlingsgruppen som fick inotersen, med genomsnittliga procentuella förändringar av TTR i serum från baseline från 68,41 % till 74,03 % (medianintervall: 74,64 % till 78,98 %) från vecka 13 till vecka 65 (figur 1). I placebogruppen minskade genomsnittlig TTR-koncentration i serum med 8,50 % vid vecka 3 och kvarstod därefter ganska konstant under behandlingsperioden.



Transtyretin (TTR)
Minsta kvadratmetoden (LSM)
Standardfel (SE)

Figur 1 Procentuell förändring från baseline av TTR i serum över tid

Klinisk effekt och säkerhet

Den dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudien NEURO-TTR omfattade 172 behandlade patienter med ärftlig transtyretinamyloidos med polyneuropati (hATTR-PN). Sjukdomen hATTR-PN är indelad i 3 stadier: i) stadium 1 är patienter som inte behöver någon hjälp att gå, ii) stadium 2 är patienter som behöver hjälp att gå och iii) stadium 3 är patienter som är rullstolsburna. Patienter med hATTR-PN i stadium 1 och stadium 2 och Neuropathy Impairment Score (NIS) ≥ 10 och ≤ 130 rekryterades till den pivotala NEURO-TTR-studien. I studien utvärderades 284 mg inotersen administrerat som en subkutan injektion en gång per vecka under 65 behandlingsveckor. Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till antingen inotersen eller placebo. De primära resultatmåtten var förändring från baseline till vecka 66 av sammansatta poäng på mNIS+7 (modifierad Neuropathy Impairment Score + 7 tests) och totalpoäng på frågeformuläret Norfolk QoL-DN (Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy). Patienterna stratifierades efter sjukdomsstadium (stadium 1 mot stadium 2), TTR-mutation (V30M mot icke-V30M) och tidigare behandling med antingen tafamidis eller diflunisal (ja mot nej). Demografi vid baseline och sjukdomsegenskaper visas i tabell 3.

Tabell 3. Demografi vid baseline

	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)
Ålder (år), genomsnitt (SD)	59,5 (14,05)	59,0 (12,53)
65 år och äldre, n (%)	26 (43,3)	48 (42,9)
Man, n (%)	41 (68,3)	77 (68,8)
mNIS+7, genomsnitt (SD)	74,75 (39,003)	79,16 (36,958)
Norfolk QoL-DN, genomsnitt (SD)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Sjukdomsstadium, n (%)		
Stadium 1	42 (70,0)	74 (66,1)
Stadium 2	18 (30,0)	38 (33,9)
V30M TTR-mutation[1], n (%)		
Ja	33 (55,0)	56 (50,0)
Nej	27 (45,0)	56 (50,0)
Tidigare behandling med tafamidis eller diflusinal[1], n (%)		
Ja	36 (60,0)	63 (56,3)
Nej	24 (40,0)	49 (43,8)
hATTR-CM[2], n (%)	33 (55,0)	75 (66,4)

hATTR-PN sjukdomsduration[3] (mån.) medelvärde (SD)	64,0 (52,34)	63,9 (53,16)
hATTR-CM sjukdomsduration[3] (mån.) medelvärde (SD)	34,1 (29,33)	44,7 (58,00)

[1] Baserad på klinisk databas
[2] Definierad som alla patienter med diagnos på ärftlig transtyretinamyloidos med kardiomyopati (hATTR-CM) vid studiestart eller vänstersidig kammarväggtjocklek på > 1,3 cm på ekokardiogram utan känd anamnes på ihållande hypertoni
[3] Duration från symtomdebut till datum för informerat samtycke
Modifierad Neuropathy Impairment Score (mNIS)
Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QoL-DN)
Ärftlig transtyretinamyloidos med polyneuropati (hATTR-PN)
Standardavvikelse (SD)

Förändringarna från baseline av båda de primära resultatmåtten (mNIS+7 och Norfolk QoL-DN) visade statiskt signifikant fördel för inotersenbehandling vid vecka 66 (tabell 4). Resultat för flera sjukdomsegenskaper (TTR-mutation [V30M, icke-V30M]), sjukdomsstadium (stadium 1, stadium 2), tidigare behandling med tafamidis eller diflunisal (ja, nej), förekomst av hATTR-CM (ja, nej) vid vecka 66 visade statistiskt signifikant fördel i alla subgrupper baserat på sammansatta poäng på mNIS+7 och alla utom en av dessa subgrupper (CM-Echo Set; p=0,067) baserat på totalpoäng på Norfolk QoL-DN (tabell 5). Dessutom överensstämde resultat för komponenterna i mNIS+7 och domäner i Norfolk QoL-DN sammansatta poäng med analysen av det primära resultatmåttet, som visar fördel vid motoriska, sensoriska och autonoma neuropatier (figur 2).

Tabell 4. Analys av primära resultatmått mNIS+7 och Norfolk QoL-DN

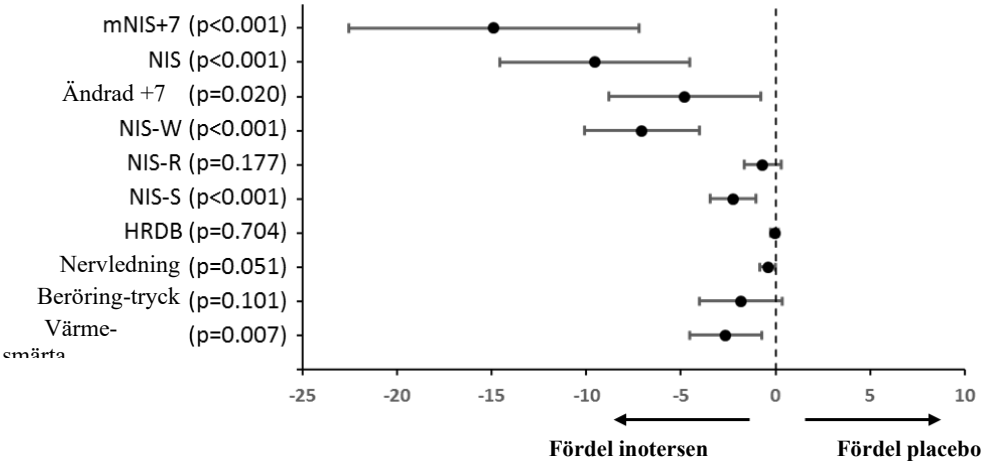
	mNIS+7		Norfolk QOL-DN	
	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)
Baseline n Medelvärde (SD)	 60 74,75 (39,003)	 112 79,165 (36,958)	 59 48,68 (26,746)	 111 48,22 (27,503)
Vecka 66 förändring n LSM (SE) 95 % KI Skillnad i LSM (Tegsedi - placebo) 95 % KI P-värde	 60 25,43 (3,225) 19,11, 31,75	 112 10,54 (2,397) 15,85, 15,24 14,89 -22,55, 7,22 0,0001	 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

Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QoL-DN)
Standardavvikelse (SD)
Minsta kvadratmetoden (LSM)

Tabell 5. Subgruppsanalys av mNIS+7 och Norfolk QoL-DN

	mNIS+7			Norfolk QoL-DN		
		Förändring från baseline (Skillnad inotersen – placebo)			Förändring från baseline (Skillnad inotersen – placebo)	
Subgrupp	n (Placebo, inotersen)	LSM-skillnad (SE)	P-värde	n (placebo, inotersen)	LSM-skillnad (SE)	P-värde
Vecka 66						

V30M	32,58	-13,52, (3,795)	P < 0,001	32, 58	8,14 (3,998)	p=0,042
Icke-V30	28, 54	19,06 (5,334)	P < 0,001	27, 53	9,87 (4,666)	p=0,034
Sjukdom i stadium 1	39, 74	12,13 (3,838)	P=0,002	38, 73	8,44 (3,706)	p=0,023
Sjukdom i stadium 2	21, 38	24,79 (5,601)	P < 0,001	21, 38	11,23 (5,271)	p=0,033
Tidigare användning av stabilisatorer	33, 61	18,04 (4,591)	P < 0,001	32, 60	9,26 (4,060)	p=0,022
Behandlingsnaiva	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
Icke-CM-Echo-set	27, 37	-18,79 (5,197)	P < 0,001	26, 36	-11,67 (4,213)	p=0,006



LSM skillnad i förändring från baseline vecka 66 (inotersen placebo effektstorlek, 95 % KI)

Minsta kvadratmetoden (LSM)
Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QoL-DN)
modified Neuropathy Impairment Score (mNIS)
NIS-W – underpoäng för svaghet
NIS-R – underpoäng för sträckreflexer
NIS-S – underpoäng för klinisk förnimmelse
Heart Rate during Deep Breathing (HRDB)

Figur 2 Skillnad i förändring av minsta kvadratmetoden (LSM) från baseline mellan behandlingsgrupper i mNIS+7 och komponenter

En responderanalys av mNIS+7 med tröskelvärden från 0 poäng till 30 poängs ökning från baseline (safety set), visade att inotersengruppen hade cirka 2 gånger högre svarsfrekvens än placebogruppen vid varje testat tröskelvärde, vilket visar konsekvent svar. En svarande definierades som en patient som hade en förändring från baseline som var mindre än eller lika med tröskelvärdet. Patienter som avslutar behandlingen tidigt oavsett skäl eller som saknar data för vecka 66 anses som icke-svarande. Statistisk signifikans till fördel för inotersen påvisades vid alla tröskelvärden över en förändring på 0 poäng.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Tegsedi för alla grupper av den pediatriska populationen för transtyretinamyloidos (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter subkutan administrering absorberas inotersen snabbt till den systemiska cirkulationen på ett dosberoende sätt och mediantiden till maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) för inotersen nås vanligtvis inom 2 till 4 timmar.

Distribution

Inotersen är i hög grad bundet till humant plasmaprotein (> 94 %) och den bundna fraktionen är oberoende av koncentration. Den skenbara distributionsvolymen för inotersen vid steady-state är 293 l hos patienter med hATTR. Den höga distributionsvolymen tyder på att inotersen i hög grad distribueras till vävnader efter subkutan administrering.

Metabolism

Inotersen är inte ett substrat för CYP450-metabolism och metaboliseras i vävnader av endonukleaser för att bilda korta inaktiva oligonukleotider som är substrat för ytterligare metabolism av exonukleaser. Oförändrat inotersen är den dominerande cirkulerande komponenten.

Eliminering

Elimineringen av inotersen omfattar både metabolism i vävnader och utsöndring i urin. Både inotersen och dess kortare oligonukleotidmetaboliter utsöndras i human urin. Den mängd aktiv modersubstans som återfinns i urin uppgår till mindre än 1 % inom 24 timmar efter dos. Efter subkutan administrering är elimineringshalveringstiden för inotersen cirka 1 månad.

Särskilda populationer

Baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen har ålder, kroppsvikt, kön eller ras ingen kliniskt relevant effekt på inotersenexponering. Definitiva bedömningar var i vissa fall begränsade eftersom kovariater var begränsade av de totala låga siffrorna.

Äldre
Inga övergripande skillnader i farmakokinetiken observerades mellan andra vuxna och äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion
En populationsfarmakokinetisk analys tyder på att lätt och måttligt nedsatt njurfunktion inte har någon kliniskt relevant effekt på den systemiska exponeringen av inotersen. Inga data finns tillgängliga för patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion
Farmakokinetiken för inotersen hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte studerats. Inotersen elimineras inte primärt via metabolism i levern och är inte ett substrat för CYP450-oxidation, utan metaboliseras i stor omfattning av nukleaser i alla vävnader det distribueras till. Farmakokinetiken bör således inte förändras vid lätt till måttligt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologi

Minskat trombocytantal observerades i kroniska toxicitetsstudier på mus, råtta och apa vid 1,4 till 2 gånger human AUC vid den rekommenderade terapeutiska inotersendosen. Omfattande minskning av antalet trombocyter tillsammans med ökad blödning eller blåmärken observerades hos enskilda apor. Trombocytantalet återgick till det normala när behandlingen avbröts men sjönk till ännu lägre nivåer när administreringen av inotersen återupptogs. Detta tyder på en immunologiskt relaterad mekanism.

Omfattande och ihållande upptag av inotersen observerades för olika celltyper i flera organ på alla testade djurarter inklusive monocyter/makrofager, proximala tubulära epitel i njuren, Kupfferceller i levern och histiocytära cellinfiltrat i lymfkörtlar och vid injektionsställen. Ackumuleringen av inotersen i njurarna associerades med proteinuri hos råtta vid 13,4 gånger human AUC vid den rekommenderade terapeutiska inotersendosen. Dessutom observerades minskad brässvikt på grund av lymfocytuttömning på mus och råtta. Hos apa noterades perivaskulär infiltration av lymfohistiocytära celler i flera organ. Dessa proinflammatoriska organförändringar observerades vid 1,4 till 6,6 gånger human AUC vid den rekommenderade terapeutiska dosen hos alla testade djurarter och åtföljdes av ökning av olika cytokiner/kemokiner i plasma.

Gentoxicitet/karcinogenicitet

Inotersen visade ingen gentoxisk potential *in vitro* och *in vivo* och var inte karcinogent i transgena rasH2-möss.

Subkutan administrering av inotersen till Sprague-Dawley-råttor i upp till 94 veckor vid doser om 0,5, 2 och 6 m/kg/vecka ledde till en dosrelaterad incidens av subkutant pleomorft fibrosarkom och subkutant fibrosarkom (monomorf typ) vid 2 och 6 mg/kg/vecka vid injektionsstället eller i injektionsområden. Relevansen av dessa fynd för människa anses vara låg.

Reproduktionstoxikologi

Inotersen visade inga effekter på fertilitet, embryofetal eller postnatal utveckling hos mus och kanin vid cirka 3 gånger den maximala rekommenderade humana ekvivalenta dosen. Mjölköverföring av inotersen var låg i möss. Inotersen är dock inte farmakologiskt aktivt i mus och kanin. Som en följd av detta kunde bara effekter relaterade till inotersens kemi ses vid dessa undersökningar. Effekt på embryofetal utveckling sågs inte heller med en musspecifik analog av inotersen hos mus, vilken associerades med cirka 60 % hämning (individuellt upp till 90 % minskning) av TTR mRNA-uttryck.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

5 år.

Tegsedi kan förvaras utanför kylskåp i upp till 6 veckor vid högst 30 °C. Om läkemedlet inte användas inom 6 veckor ska det kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1,5 ml lösning i förfylld spruta av klart typ 1-glas.

Tråg med avrivbart lock.

Förpackningsstorlekar med 1 eller 4 förfyllda sprutor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Tegsedi ska inspekteras visuellt före användning. Lösningen ska vara klar och färglös till ljusgul. Om lösningen är grumlig eller innehåller synliga partiklar får innehållet inte injiceras.

Varje förfylld spruta ska bara användas en gång och därefter placeras i en behållare för stickande och skärande avfall för kassering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 06 juli 2018
Datum för den senaste förnyelsen: 24 mars 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lanseringen av Tegsedi i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens om innehållet och formatet på utbildningsmaterialet, inklusive kommunikationsmedel, distributionssätt och övriga aspekter av programmet med nationell behörig myndighet.
Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i alla medlemsstater där Tegsedi marknadsförs säkerställa att alla patienter som förväntas administrera läkemedlet får ett patientkort (plånboksstorlek) som syftar till att förhindra och/eller minimera de viktiga identifierade riskerna trombocytopeni, glomerulonefrit, hepatotoxicitet, den viktiga eventuella risken för ögontoxicitet på grund av vitamin A-brist, levertransplantatavstötning, samt påminna patienter:

- Att alltid ha kortet med sig under behandlingen och upp till 8 veckor efter avslutad behandling.

- Om listan med tecken och symtom på trombocytopeni, glomerulonefrit, hepatotoxicitet, ögontoxicitet på grund av brist på vitamin A och levertransplantatavstötning, som belyser att dessa kan vara svåra eller livshotade, och råda patienter att omedelbart ringa läkare eller uppsöka akutmottagning om sådana tecken och symtom uppkommer.
- Att genomgå alla blod- eller urinprover enligt läkarens ordination.
- Att ha en lista med alla andra läkemedel de använder med sig vid alla besök hos hälso- och sjukvårdspersonal.

Förutom en uppmaning att inkludera kontaktinformationen till patientens läkare och rapportera biverkningar ska patientkortet också:

- Informera hälso- och sjukvårdspersonal att patienten tar Tegsedi, dess indikation och viktig säkerhetsinformation.
- Råda hälso- och sjukvårdspersonal att på grund av riskerna för trombocytopeni och glomerulonefrit kontrollera patienternas trombocytantal minst varannan vecka under hela behandlingsperioden med inotersen samt U-protein/kreatininkvot och uppskattad glomerulär filtrationshastighet minst var tredje månad eller oftare enligt klinisk indikation, baserat på anamnes av kronisk njursjukdom och/eller amyloid nefropati.
- Råda hälso- och sjukvårdpersonal att om trombocytantalet sjunker till under 25 x 10^9/l permanent sätta ut behandling med Tegsedi och rekommendera behandling med kortikosteroid.
- Råda hälso- och sjukvårdpersonal att trombocytantal, U-protein/kreatininkvot och eGFR ska övervakas i 8 veckor efter utsättande av behandlingen.
- Råda hälso- och sjukvårdspersonal att om glomerulonefrit bekräftas sätta ut Tegsedi permanent och överväga tidig insättning av immunsuppressiv behandling.
- Råda hälso- och sjukvårdspersonal att Tegsedi är kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Leverfunktionen ska bedömas innan Tegsedi sätts in. En omgående klinisk bedömning och mätning med leverfunktionstester ska utföras, helst inom 72 timmar, på patienter som rapporterar symtom som kan tyda på leverskada. Dosuppehåll bör övervägas tills en klinisk utvärdering och en utvärdering av leverfunktionen har genomförts.
- Råda hälso- och sjukvårdspersonal att permanent utsättning av Tegsedi krävs vid läkemedelsinducerad leverskada.
- Råda hälso- och sjukvårdpersonal att leverenzymer ska mätas 4 månader efter påbörjad behandling med Tegsedi och därefter årligen eller oftare enligt klinisk indikation, för att detektera fall av nedsatt leverfunktion. Patienter som tidigare genomgått levertransplantation ska övervakas med avseende på tecken och symtom på transplantatavstötning under behandlingen med Tegsedi. För dessa patienter ska leverfunktionstester genomföras varje månad.
- Råda hälso- och sjukvårdpersonal att om patienter utvecklar ögonsymtom som överensstämmer med brist på vitamin A rekommenderas remittering för oftalmologisk bedömning.
- Råda hälso- och sjukvårdpersonal att utsättande av Tegsedi ska övervägas för patienter som utvecklar levertransplantatavstötning under behandlingen.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tegsedi 284 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
inotersen

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml innehåller 189 mg inotersen (som inotersennatrium).
Varje förfylld spruta innehåller 284 mg inotersen (som inotersennatrium) i 1,5 ml lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också: saltsyra, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
1 förfylld spruta
4 förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.
Endast för engångsbruk.
Lyft här och dra för att öppna.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Efter distribution till patient kan patienten spara den förfyllda sprutan i 6 veckor vid högst 30 °C. Om den förfyllda sprutan inte används ska den kasseras.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Tegsedi

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

AVRIVBART LOCK PÅ TRÅG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tegsedi 284 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
inotersen

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Akcea Therapeutics

3. UTGÅNGSDATUM

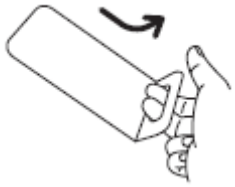
EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

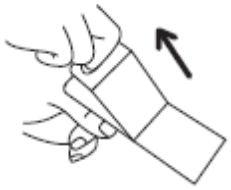
Sats

5. ÖVRIGT

Subkutan användning



.
1. Böj och bryt



2. Dra för att öppna.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

FÖRFYLLD SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Tegsedi 284 mg injektionsvätska
inotersen
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1,5 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Tegsedi 284 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
inotersen

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Tegsedi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Tegsedi
3. Hur du använder Tegsedi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tegsedi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Tegsedi är och vad det används för

Tegsedi innehåller den aktiva substansen inotersen. Inotersen används för att behandla vuxna med ärftlig transtyretinamyloidos (Skelleftesjukan). Ärftlig transtyretinamyloidos är en genetisk sjukdom som orsakar ansamling av små fibrer av proteinet transtyretin i kroppens organ. När detta sker kan inte organen fungera på rätt sätt. Tegsedi används när sjukdomen orsakar symtom på polyneuropati (nervskada).
Inotersen, är en typ av läkemedel som kallas antisensoligonukleotid-hämmare. Det fungerar genom att minska produktionen av transtyretin i levern och minskar därmed risken för att fibrer av transtyretin deponeras i kroppens organ och orsakar symtom.

2. Vad du behöver veta innan du använder Tegsedi

Använd inte Tegsedi:
- om du är allergisk mot inotersen eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om tester visar att du har ett mycket lågt antal blodplättar (de blodkroppar som hjälper blodet att levra sig).
- om tester av njurfunktion eller protein i urinen visar tecken på svåra njurproblem.
- om du har gravt nedsatt leverfunktion.

Varningar och försiktighet

Innan du får påbörja behandling med Tegsedi kommer läkaren att kontrollera blodkroppar, leverfunktion, njurfunktion, vitamin A och proteinnivåer i urinen. Du kan också få göra ett graviditetstest för att säkerställa att du inte är gravid. Såvida inte läkaren uttryckligen har gett dig rådet att göra det får du bara behandling med Tegsedi om samtliga provresultat ligger på acceptabla nivåer och du inte är gravid. Läkaren kommer att upprepa dessa tester regelbundet under behandlingen. Det är viktigt att du lämnar dessa regelbundna blod- och urinprover så länge du tar Tegsedi.

<u>Trombocytopeni</u>
Tegsedi kan minska antalet blodkroppar som ansvarar för levring av blodet (blodplättar), vilket kan

leda till ett tillstånd som kallas trombocytopeni när som helst under behandlingen med Tegsedi (se avsnitt 4). Om du inte har tillräckligt många blodplättar, som vid trombocytopeni, kanske inte blodet levrar sig tillräckligt snabbt för att stoppa en blödning. Detta kan leda till blåmärken samt andra mer allvarliga problem såsom omfattande blödning och inre blödning. Läkaren kommer att kontrollera antalet blodplättar i blodet före behandling och regelbundet under hela behandlingsperioden med Tegsedi. Det är viktigt att du lämnar dessa regelbundna blodprover så länge du tar Tegsedi på grund av risken för allvarlig blödning orsakad av lågt antal blodplättar. Om du slutar att ta Tegsedi ska blodnivåerna kontrolleras under 8 veckor efter avslutad behandling.

Du ska omedelbart kontakta läkare om du får oförklarliga blåmärken eller ett utslag med små röda fläckar på huden (kallas petekier), blödning från skärsår på huden som inte upphör eller sipprar, blödning från tandkött eller näsa, blod i urin eller avföring, blödning i ögonvitorna. Sök omedelbart hjälp om du är stel i nacken eller har ovanlig och svår huvudvärk, eftersom dessa symtom kan orsakas av blödning i hjärnan.

Glomerulonefrit/njurproblem
Glomerulonefrit är ett tillstånd i njurarna som innebär att de inte fungerar som de ska på grund av inflammation och njurskada. Vissa patienter som behandlas med inotersen har utvecklat detta tillstånd. Symtom på glomerulonefrit är skummande urin, rosa eller brunfärgad urin, blod i urinen och att du kissar mindre än vanligt.

En del patienter som fått behandling med inotersen har också utvecklat en försämring av njurfunktionen utan att ha haft glomerulonefrit.

Läkaren kommer att kontrollera njurfunktionen före behandling och regelbundet under behandling med Tegsedi. Det är viktigt att du lämnar dessa regelbundna blodprover så länge du tar Tegsedi på grund av risken för njurproblem. Om du slutar att ta Tegsedi ska njurfunktionen kontrolleras under 8 veckor efter avslutad behandling. Om du utvecklar glomerulonefrit får du behandling för detta.

Vitamin A-brist
Tegsedi kan minska kroppens nivåer av vitamin A (även kallat retinol). Läkaren kommer att kontrollera dessa nivåer och om de redan är låga ska de korrigeras och eventuella symtom åtgärdas innan du påbörjar behandling med Tegsedi. Symtom på brist på vitamin A inkluderar:

- Torra ögon, nedsatt syn, nedsatt nattseende eller dimsyn.

Om du har problem med synen eller andra ögonproblem när du använder Tegsedi ska du tala med läkaren. Läkaren kan vid behov remittera dig till en ögonspecialist för en kontroll.

Läkaren kan be dig att ta tillskott av vitamin A dagligen under behandling med Tegsedi.

Både för höga och för låga nivåer av vitamin A kan skada utvecklingen hos foster. Fertila kvinnor ska således utesluta graviditet innan behandling med Tegsedi påbörjas och använda en effektiv preventivmetod (se avsnittet ”*Graviditet och amning*” nedan).

Om du planerar att bli gravid ska du sluta ta inotersen inklusive tillskott av vitamin A. Säkerställ att dina nivåer av vitamin A har återgått till det normala innan du försöker bli gravid.

Vid en oplanerad graviditet bör du sluta ta inotersen. På grund av Tegsedis långvariga aktivitet kan dock dina minskade nivåer av vitamin A kvarstå. Det är inte känt om fortsatt tillskott av 3 000 IE vitamin A per dag är skadligt för fostret under graviditetens första trimester, men den här dosen ska inte överskridas. Du ska fortsätta med tillskott av vitamin A under graviditetens andra och tredje trimester om nivåerna av vitamin A ännu inte har återgått till det normala, eftersom det finns en ökad risk för brist på vitamin A under den tredje trimestern.

Leverskada och övervakning

Tegsedi kan orsaka allvarliga leverproblem. Innan du börjar ta inotersen behöver du lämna ett blodprov för att kontrollera att levern fungerar som den ska. Dessa blodprover måste även tas regelbundet under den tid du tar detta läkemedel. Det är viktigt att du lämnar dessa regelbundna blodprover så länge du tar Tegsedi.

Avstötning av levertransplantat

Tala med läkaren innan du använder Tegsedi om du har genomgått en levertransplantation. Fall av avstötning av levertransplantat har rapporterats hos patienter behandlade med Tegsedi. Läkaren kommer att kontrollera dig regelbundet för detta under behandling med Tegsedi.

Barn och ungdomar
Tegsedi ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Tegsedi
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas använda andra läkemedel. Det är viktigt att du talar om för läkaren om du redan får behandling med något av följande:
- Läkemedel som ska förhindra blodproppar eller som minskar antalet blodplättar i blodet, t.ex. acetylsalicylsyra, heparin, warfarin, klopidogrel, rivoraxaban och dabigatran.
- Läkemedel som kan förändra njurfunktionen eller skada njurarna, t.ex. sulfonamider (används som antibakteriella medel), anilider (används för att behandla feber, värk och smärta), aldosteronantagonister (används som urindrivande) och naturliga opiumalkaloider och andra opioider (används för att behandla smärta).

Graviditet och amning
Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att bli gravid, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Fertila kvinnor

Tegsedi minskar nivån av vitamin A i kroppen. Vitamin A är viktigt för normal fosterutveckling under graviditet. Det är inte känt om tillskott av vitamin A kan kompensera för risken för brist på vitamin A som kan påverka det ofödda barnet (se *”Varningar och försiktighet”* ovan). Om du är en fertil kvinna ska du använda en effektiv preventivmetod och eventuell graviditet ska uteslutas innan du påbörjar behandling med Tegsedi.

Graviditet

Du ska inte använda Tegsedi om du är gravid, såvida inte läkaren uttryckligen har gett dig rådet att göra det.

Amning

Inotersen kan passera över i bröstmjölk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Du ska kontakta läkare för att fastställa om du antingen ska sluta amma eller sluta med behandlingen med Tegsedi.

Körförmåga och användning av maskiner
Användning av Tegsedi har inte visat sig påverka förmågan att köra bil eller använda maskiner.

Tegsedi innehåller natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 1,5 ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Tegsedi

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en dos motsvarande 284 mg inotersen.

Doser ska administreras en gång per vecka. Alla efterföljande doser ska injiceras en gång i veckan, på samma veckodag varje vecka.

Administreringsväg och administreringssätt

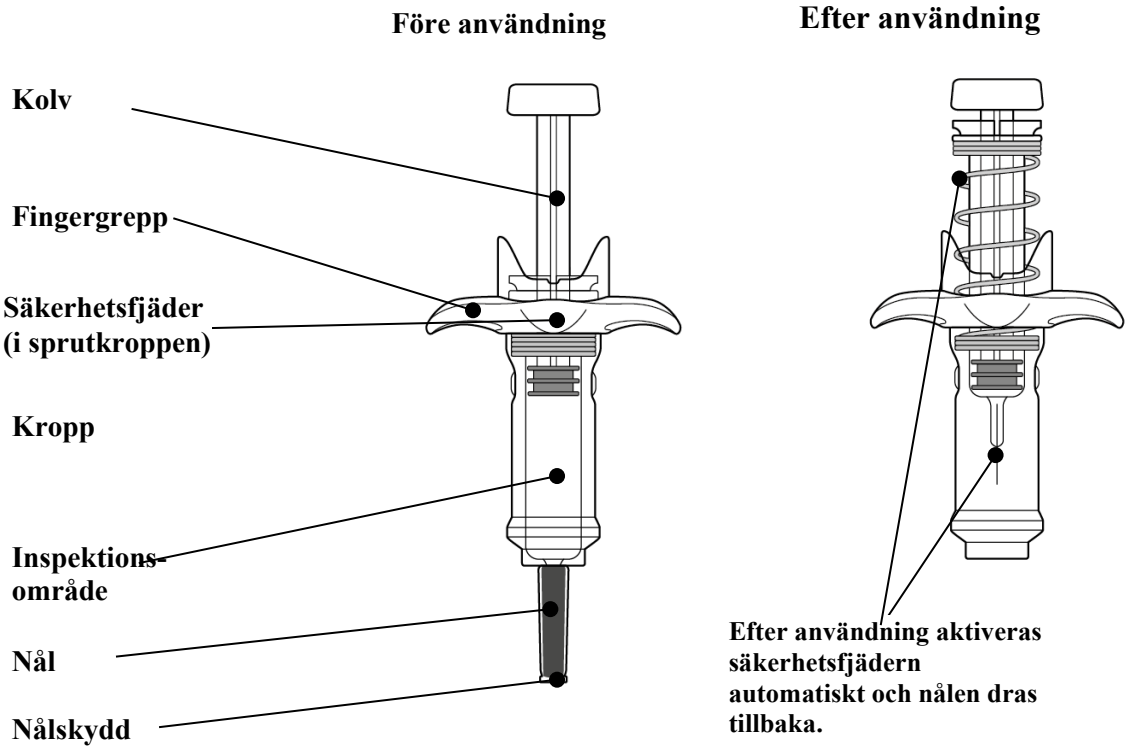
Tegsedi är endast avsett för injektion under huden (subkutan användning).

Bruksanvisning

Innan du använder den förfyllda sprutan ska läkaren visa dig eller din vårdgivare hur man använder den på rätt sätt. Om du eller din vårdgivare har frågor, kontakta läkaren.

Läs igenom bruksanvisningen innan du börjar använda den förfyllda sprutan och varje gång du får ett nytt recept. Det kan finnas ny information.

De olika delarna



Varje förfylld spruta innehåller en dos och är endast avsedd för engångsbruk.

VARNINGAR

Ta **inte** bort nålskyddet förrän du har kommit till **steg 6** i denna bruksanvisning och är redo att injicera Tegsedi.
Dela **inte** sprutan med någon annan och återanvänd den inte.
Använd **inte** den förfyllda sprutan om du tappar den på en hård yta eller om den är skadad.
Frys **inte** den förfyllda sprutan.
Om något av ovanstående inträffar, kasta den förfyllda sprutan i en behållare för stickande och skärande avfall och använd en ny förfylld spruta.

FÖRBEREDELSE

1. Samla ihop utrustningen

- 1 förfylld spruta från kylskåpet
- 1 sprittork (medföljer inte)
- 1 gasväv eller bomullstuss (medföljer inte)
- 1 behållare för stickande och skärande avfall (medföljer inte)

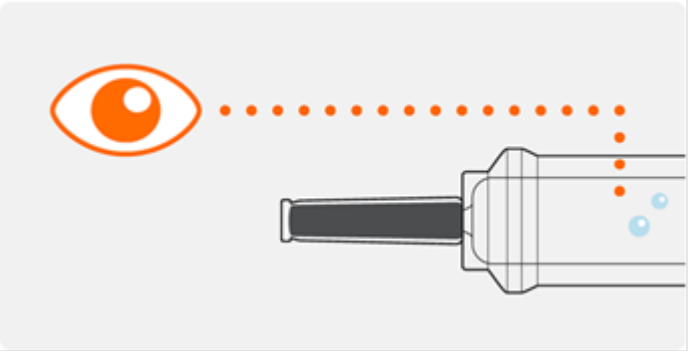
Injicera **inte** läkemedlet förrän du har samlat ihop all utrustning som anges ovan.

2. Förberedelse för att använda den förfyllda sprutan

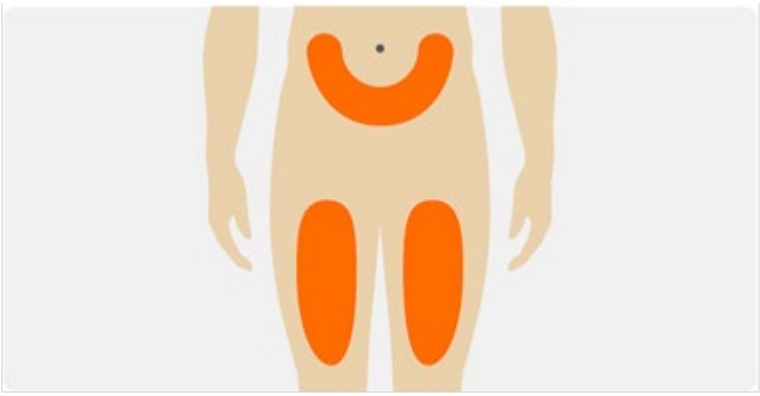
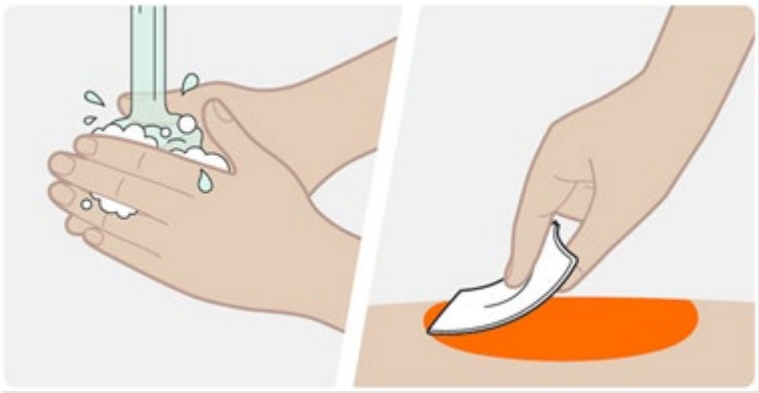
- Ta ut plasttråget ur kartongen och kontrollera utgångsdatum. Använd inte efter utgångsdatum.
- Låt den förfyllda sprutan uppnå rumstemperatur (20 °C till 25 °C) under 30 minuter innan du injicerar. Värm **inte** upp den förfyllda sprutan på något sätt. Du ska t.ex. **inte** värma den i en mikrovågsugn eller varmt vatten, eller placera den nära andra värmekällor.
- Ta upp den förfyllda sprutan från tråget genom att hålla i sprutkroppen.

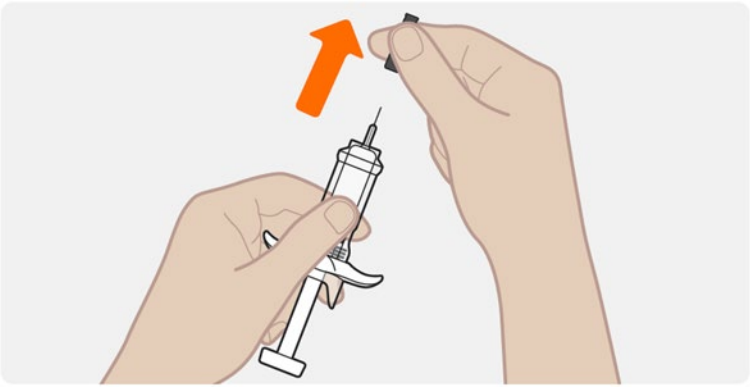
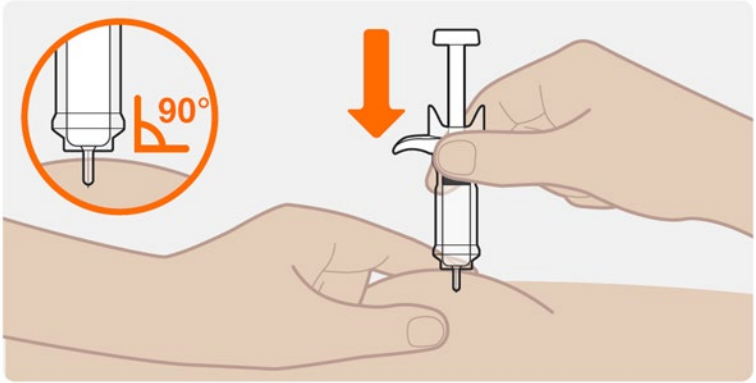
  Rör **inte** kolven.

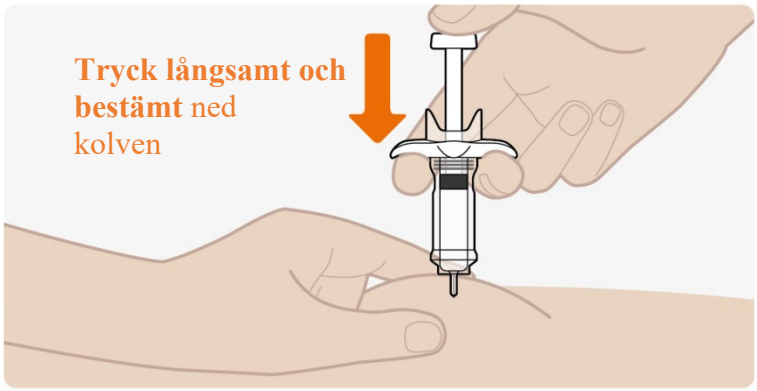
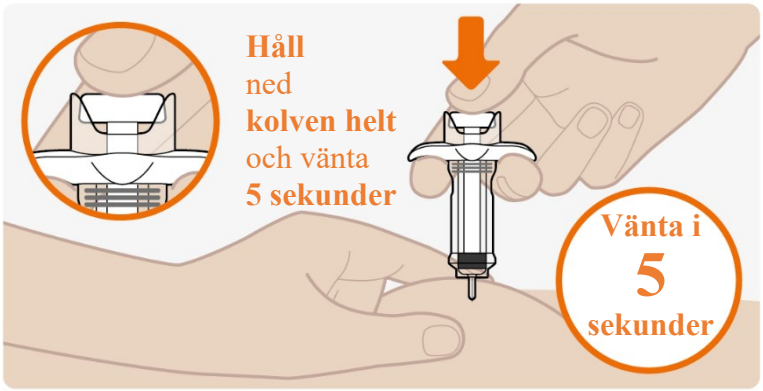
3. Kontrollera läkemedlet i den förfyllda sprutan

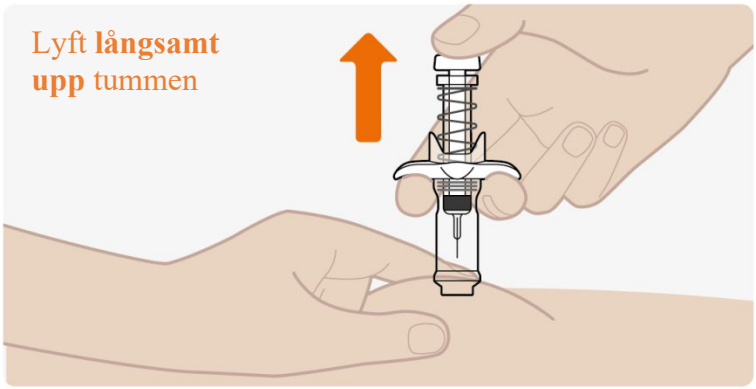


Titta i inspektionsområdet för att kontrollera att lösningen är klar och färglös till ljusgul. Det är normalt att se små bubblor i lösningen. Du behöver inte göra någonting åt det.
Använd **inte** om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller partiklar.
Om lösningen är grumlig, missfärgad eller har partiklar, kasta den förfyllda sprutan i en behållare för stickande och skärande avfall och använd en ny förfylld spruta.

4. Välj injektionsställe	
	Välj ett injektionsställe på buken (magen) eller på lårets framsida. Du kan också välja injektion på överarmens utsida, men då ska Tegsedi administreras av en vårdgivare. Injicera **inte** i området 3 cm från naveln. Injicera **inte** på samma ställe varje gång. Injicera **inte** på hud som har blåmärken, är öm, röd eller hård. Injicera **inte** i tatueringar, ärr eller skadad hud. Injicera **inte** genom kläder.
5. Rengör injektionsstället	
	Tvätta händerna med tvål och vatten. Rengör injektionsstället med en spritsudd i en cirkelrörelse. Låt huden torka. Vidrör inte området igen förrän du ska injicera.

INJEKTION	
6. Ta bort nålskyddet	
	Håll den förfyllda sprutan i sprutkroppen och rikta nålen bort från dig. Ta bort nålskyddet genom att dra det rakt av. Vrid det inte. Du kan eventuellt se en droppe vätska vid nålspetsen. Det är normalt. Håll händerna borta från kolven för att förhindra att du trycker på den innan du är redo att injicera. Ta **inte** bort nålskyddet förrän precis innan du ska injicera. Ta **inte** bort skyddet när du håller den förfyllda sprutan i kolven. Håll alltid i sprutkroppen. Låt **inte** nålen vidröra någon yta. Ta **inte** bort några luftbubblor från den förfyllda sprutan Sätt **inte** tillbaka nålskyddet på den förfyllda sprutan.
7. Föra in nålen	
	Håll den förfyllda sprutan i ena handen. Håll huden runt injektionsstället enligt hälso- och sjukvårdspersonalens anvisningar. Du ska antingen varsamt nypa ihop huden vid injektionsstället eller ge injektionen utan att nypa ihop huden. För långsamt in nålen på det valda injektionsstället i 90° vinkel tills den är helt införd. Håll **inte** den förfyllda sprutan i kolven och tryck inte mot kolven för att föra in nålen.

8. Starta injektionen	
	Tryck långsamt och bestämt ned kolven hela vägen tills läkemedlet är injicerat. Kontrollera att nålen är helt införd vid injektionsstället när du injicerar läkemedlet. Det är viktigt att du trycker ned kolven helt. Du kan eventuellt höra ett klickljud från den förfyllda sprutan när du trycker ned kolven. Det är normalt. Det betyder **inte** att injektionen är avslutad. Kolven kan kännas trög mot slutet av injektionen. Du kan behöva trycka något hårdare på kolven för att säkerställa att du har tryckt ned den så långt det går. Släpp **inte** kolven.
9. Tryck ned kolven	
	Tryck bestämt på kolven i slutet av injektionen. Håll ned kolven helt och vänta **5 sekunder**. Om du släpper kolven för snabbt kan du förlora en del läkemedel. Kolven börjar lyftas upp automatiskt, vilket betyder att kolven har tryckts ned helt. Tryck ned kolven igen om den inte börjar lyftas automatiskt.

10. Avsluta injektionen	
	Lyft långsamt upp kolven och låt säkerhetsfjädern automatiskt dra upp kolven. Nålen ska nu vara säkert tillbakadragen i den förfyllda sprutan och säkerhetsmekanismens fjäder ska vara synlig utanför kolven. När kolven kommer till ett stopp är injektionen avslutad. Om kolven inte lyfts upp automatiskt när du släpper trycket, betyder det att säkerhetsfjädern inte har aktiverats, tryck på kolven igen, hårdare. Dra **inte** upp kolven för hand. Lyft hela den förfyllda sprutan rakt upp. Försök **inte** sätta tillbaka skyddet på den indragna nålen. Gnid **inte** på injektionsstället.
KASSERING OCH FÖRSIKTIGHET	
Kassering av den förfyllda sprutan	
	Lägg den använda förfyllda sprutan i en behållare för stickande och skärande avfall omedelbart efter användning. Kasta inte den förfyllda sprutan i hushållsavfallet.

Om du har använt för stor mängd av Tegsedi
Kontakta omedelbart läkare eller apotekspersonal eller uppsök närmaste akutavdelning, även om du inte har några symtom.

Om du har glömt att använda Tegsedi
Om du glömmer en dos Tegsedi ska du ta nästa dos så snart som möjligt, såvida inte nästa planerade dos är inom två dagar. Om nästa planerade dos är inom två dagar, ska du inte administrera den glömda dosen utan ta nästa dos som planerat.

Ta **inte** dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att använda Tegsedi
Sluta inte att använda Tegsedi om inte läkaren säger åt dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar
Om du märker någon av följande allvarliga biverkningar, sluta använda Tegsedi och kontakta omedelbart läkare:
- Symtom som kan tyda på glomerulonefrit (som innebär att njurarna inte fungerar på rätt sätt), såsom skummande urin, rosa eller brunfärgad urin, blod i urinen och att du kissar mindre än vanligt. Glomerulonefrit är en vanlig biverkning av inotersen (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare).
- Symtom som kan tyda på trombocytopeni (som innebär att blodet inte levrar sig på grund av lågt antal blodplättar), såsom oförklarliga blåmärken eller ett utslag med små röda fläckar på huden (kallas petekier), blödning från skärsår på huden som inte upphör eller sipprar, blödning från tandkött eller näsa, blod i urin eller avföring eller blödning i ögonvitorna. Ett lågt antal blodplättar är en mycket vanlig biverkning av inotersen (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare).
- Symtom som kan tyda på leverskada, till exempel att ögonen eller huden blir gulaktiga eller att du får mörk urin, eventuellt med klåda i huden, smärta i övre delen av magen (buken) på höger sida, aptitlöshet, att du blöder eller får blåmärken lättare än normalt eller känner dig trött.

Sök omedelbart hjälp om du är stel i nacken eller har ovanlig och svår huvudvärk, eftersom dessa symtom kan orsakas av blödning i hjärnan.

Övriga biverkningar
Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)
- Minskat antal röda blodkroppar som kan göra att huden blir blek och att du blir svag eller andfådd (anemi)
- Huvudvärk
- Kräkningar eller illamående
- Ökad kroppstemperatur
- Köldkänsla eller frossa
- Smärta vid injektionsstället, rodnad, klåda eller blåmärken
- Svullnad av fotleder, fötter eller fingrar (perifert ödem)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- En ökning av antalet vita blodkroppar som kallas eosinofiler (eosinofili)
- Nedsatt aptit
- Svimningskänsla eller yrsel, särskilt om du reser dig upp (lågt blodtryck, hypotoni)
- Blåmärken
- Ansamling av blod i vävnader som kan likna svåra blåmärken (hematom)
- Klåda
- Utslag
- Njurskada som leder till dålig njurfunktion eller njursvikt
- Förändringar av blod- och urinprovsresultat (som kan tyda på lever- eller njurskada)
- Influensaliknande symtom, såsom hög feber, värk och frossa (influensaliknande sjukdom)
- Svullnad eller missfärgning av huden vid injektionsstället

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Allergisk reaktion

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystem listat i bilaga V Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Tegsedi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, tråget och den förfyllda sprutan efter Utg.dat/EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).
Får ej frysas.
Tegsedi kan förvaras utanför kylskåp i upp till 6 veckor vid högst 30 °C. Om läkemedlet förvaras utanför kylskåp och inte används inom 6 veckor ska det kasseras.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Använd inte detta läkemedel om du märker att innehållet är grumligt eller innehåller partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är inotersen.
- Varje ml innehåller 189 mg inotersen (som inotersennatrium). Varje förfylld spruta innehåller 284 mg (som inotersennatrium) i 1,5 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är vatten för injektionsvätskor, natriumhydroxid och saltsyra (se ”Tegsedi innehåller natrium” i avsnitt 2).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tegsedi är en klar, färglös till ljusgul injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta (injektion).
Tegsedi finns i förpackningsstorlekar med antingen 1 eller 4 förfyllda sprutor.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu