

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tegsedi 284 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder 189 mg inotersen (som inotersennatrium).

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 284 mg inotersen (som inotersennatrium) i 1,5 ml opløsning.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske)

Klar, farveløs til lysegul opløsning (pH 7,5 - 8,8)

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tegsedi er indiceret til behandling af polyneuropati stadie 1 eller stadie 2 hos voksne patienter med arvet transthyretin amyloidose (hATTR).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør initieres og forblive under tilsyn af en læge med erfaring inden for behandling af patienter med arvet transthyretin amyloidose.

Dosering

Den anbefalede dosis er 284 mg inotersen som subkutan injektion. Doserne skal administreres én gang om ugen. Af hensyn til doseringens kontinuitet skal patienterne instrueres i at tage injektionen på den samme dag hver uge.

Dosisjustering i tilfælde af nedsat trombocytal

Inotersen er forbundet med fald i trombocytal, hvilket kan medføre trombocytopeni. Doseringen bør justeres i henhold til laboratorieværdierne som følger:

Tabel 1. Monitorering af inotersen og doseringsanbefalinger i henhold til trombocytal

Trombocytal ($\times 10^9/l$)	Monitoreringshyppighed	Dosering
> 100	Hver 2. uge	Ugentlig dosering fortsættes.
≥ 75 til < 100*	Hver uge	Doseringshyppigheden nedsættes til 284 mg hver 2. uge
< 75*	To gange ugentligt indtil 3 værdier over 75 i træk. Derefter ugentlig monitorering.	Dosering afbrydes indtil 3 værdier > 100 i træk. Ved reinitiering af behandlingen bør doseringshyppigheden nedsættes til 284 mg hver 2. uge.

Trombocytal ($\times 10^9/l$)	Monitoreringshyppighed	Dosering
< 50‡†	To gange ugentligt indtil 3 værdier over 75 i træk. Derefter ugentlig monitorering. Hyppigere monitorering bør overvejes ved samtidige yderligere risikofaktorer for blødning.	Dosering afbrydes indtil 3 værdier > 100 i træk. Ved reinitiering af behandlingen bør doseringshyppigheden nedsættes til 284 mg hver 2. uge. Kortikosteroider bør overvejes ved samtidige yderligere risikofaktorer for blødning.
< 25†	Dagligt indtil 2 værdier over 25 i træk. Derefter monitorering to gange om ugen indtil 3 værdier over 75 i træk. Derefter ugentlig monitorering indtil stabil.	Behandlingen skal seponeres. Kortikosteroider anbefales.

* Hvis den efterfølgende test bekræfter det første testresultat, bør monitoreringshyppighed og dosering justeres ifølge anbefalingerne i tabellen.

‡ Yderligere risikofaktorer for blødning omfatter alder > 60 år, behandling med antikoagulantia eller antitrombotiske lægemidler og/eller tidligere tilfælde af væsentlige blødningshændelser.

† Det anbefales på det kraftigste, at patienten får behandling med glukokortikoider, medmindre kortikosteroider er kontraindiceret, for at reversere faldet i trombocytal. Patienter, der får afbrudt behandling med inotersen på grund af trombocytal under $25 \times 10^9/l$, bør ikke få behandlingen reinitieret.

Glemte doser

Hvis en dosis inotersen glemmes, skal den næste dosis administreres hurtigst muligt, medmindre den næste planlagte dosis er inden for 2 dage, i hvilket tilfælde den glemte dosis springes over, og den næste dosis administreres som planlagt.

Specielle populationer

Ældre

Der er ikke behov for justering af dosis til patienter på 65 år og derover (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke behov for justering af dosis til patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Inotersen bør ikke anvendes til patienter med et urinprotein til kreatinin-forhold (UPCR) på $\geq 113 \text{ mg/mmol}$ (1 g/g) eller en estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) på $< 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (se pkt. 4.3).

På grund af risikoen for glomerulonefritis og eventuel forringelse af nyrefunktionen bør UPCR og eGFR monitoreres under behandling med inotersen (se pkt. 4.4). Permanent seponering af behandlingen bør overvejes ved bekræftet akut glomerulonefritis.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke behov for justering af dosis til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Inotersen må ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Patienter, der får foretaget levertransplantation

Inotersen er ikke undersøgt til patienter, der får foretaget levertransplantation. Det anbefales derfor, at inotersen afbrydes til patienter, der får foretaget levertransplantation.

Pædiatrisk population

Inotersens sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Kun til subkutan anvendelse. Hver fyldt injektionssprøjte er kun til engangsbrug.

Den første injektion, der administreres af patienten eller plejepersonale, bør gives under vejledning af en passende uddannet sundhedsmedarbejder. Patienter og/eller plejepersonale bør have fået undervisning i subkutan administration af Tegsedi.

Injektionssteder kan være abdomen, den øverste del af låret eller ydersiden af overarmen. Det er vigtigt at skifte injektionssted. Hvis der injiceres i overarmen, skal injektionen foretages af en anden person. Det skal undgås at injicere i taljen og andre steder, hvor der kan opstå tryk eller gnidninger fra tøjet. Tegsedi bør ikke injiceres på steder, hvor der er hudsygdom eller -skader. Steder med tatoveringer og ar bør også undgås.

Den fyldte injektionssprøjte skal have opnået stuetemperatur inden injektion. Den skal tages ud af køleskabet mindst 30 minutter inden brug. Der må ikke bruges andre opvarmningsmetoder.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Trombocytal $< 100 \times 10^9/l$ inden behandling.

Urinprotein til kreatinin-forhold (UPCR) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) inden behandling.

Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 45 ml/min/1,73 m².

Svært nedsat leverfunktion.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Trombocytopeni

Inotersen er forbundet med fald i trombocytal, hvilket kan medføre trombocytopeni på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen (se pkt. 4.8). Trombocytal bør monitoreres hver 2. uge under hele behandlingen med inotersen og i 8 uger efter seponering af behandlingen. Anbefalinger til justeringer af monitoreringshyppighed og dosering af inotersen er angivet i tabel 1 (se pkt. 4.2).

Patienterne skal anmodes om straks at informere deres læge, hvis de får tegn på usædvanlig eller længerevarende blødning (fx petekkier, spontane blå mærker, subkonjunktival blødning, næseblødning, blødning fra tandkødet, blod i urinen eller afføringen, blødning i det hvide i øjnene), nakkestivhed eller atypisk kraftig hovedpine, da disse symptomer kan skyldes blødning i hjernen.

Der skal udvises særlig forsigtighed i forbindelse med ældre patienter, patienter, der får antitrombotika, antitrombotiske lægemidler eller lægemidler, der kan sænke trombocytallet (se pkt. 4.5) samt patienter med tidligere tilfælde af væsentlige blødningshændelser.

Glomerulonefritis/forringelse af nyrefunktionen

Der er opstået glomerulonefritis hos patienter, som blev behandlet med inotersen (se pkt. 4.8). Der er desuden observeret forringelse af nyrefunktionen hos nogle patienter uden tegn på glomerulonefritis (se pkt. 4.8).

UPCR og eGFR bør monitoreres hver 3. måned eller oftere efter klinisk behov, baseret på eventuelle tidligere tilfælde af kronisk nyresygdom og/eller renal amyloidose. UPCR og eGFR bør monitoreres i 8 uger efter seponering af behandlingen. Patienter med et UPCR, der er lig med eller mere end 2 gange den øvre normalgrænse, eller en eGFR < 60 ml/min, som er bekræftet ved gentagne test og ved mangel på anden forklaring, bør monitoreres hver 4. uge.

I tilfælde af fald i eGFR på $> 30 \%$ og ved mangel på anden forklaring bør midlertidig afbrydelse af doseringen af inotersen overvejes, indtil yderligere undersøgelse af årsagen foreligger.

I tilfælde af et UPCR på $\geq 2 \text{ g/g}$ (226 mg/mmol), som er bekræftet ved gentagne test, bør midlertidig afbrydelse af doseringen af inotersen overvejes, indtil yderligere undersøgelse af årsagen til akut glomerulonefritis foreligger. Inotersen bør seponeres permanent, hvis akut glomerulonefritis bekræftes. Doseringen kan genoptages efter klinisk behov og efter at nyrefunktionen er forbedret, hvis glomerulonefritis kan udelukkes (se pkt. 4.3).

Tidlig initiering af immunsupprimerende behandling bør overvejes, hvis diagnosen glomerulonefritis er bekræftet.

Der skal udvises forsigtighed i forbindelse med nefrotoksiske lægemidler og andre lægemidler, der kan svække nyrefunktionen (se pkt. 4.5).

Vitamin A-mangel

Baseret på virkningsmekanismen forventes inotersen at reducere vitamin A (retinol) i plasma til under de normale niveauer (se pkt. 5.1).

Plasma niveauer af vitamin A (retinol) under den nedre normalgrænse bør korrigeres, og eventuelle øjensymptomer eller tegn på vitamin A-mangel bør være svundet, inden inotersen initieres.

Patienter, som får inotersen bør tage oralt tilskud af cirka 3 000 IE vitamin A om dagen for at mindske den potentielle risiko for øjentoksicitet som følge af vitamin A-mangel. Henvielse til oftalmologisk undersøgelse anbefales, hvis patienten får øjensymptomer, der svarer til A-mangel, herunder: nedsat nattesyn eller natteblindhed, vedvarende øjentørhed, øjeninflammation, corneainflammation eller -ulceration, fortykkelse af cornea, corneaperforation.

I de første 60 dage af en graviditet kan både for høje og for lave vitamin A-niveauer være forbundet med øget risiko for fostermisdannelse. Derfor bør graviditet udelukkes, inden behandling iværksættes, og fertile kvinder bør anvende sikker kontraception (se pkt. 4.6). Hvis en kvinde planlægger at blive gravid, bør inotersen og tilskud af vitamin A seponeres, og vitamin A-niveauerne i plasma bør monitoreres og være vendt tilbage til de normale niveauer, inden forsøg på konception.

I tilfælde af uplanlagt graviditet bør inotersen seponeres. På grund af inotersens lange halveringstid (se pkt. 5.2) kan vitamin A-mangel opstå selv efter behandlingens ophør. Der kan ikke gives nogen anbefaling vedrørende fortsættelse eller seponering af tilskud af vitamin A i første trimester af en uplanlagt graviditet. Hvis tilskud af vitamin A fortsættes, bør den daglige dosis ikke overskride 3 000 IE om dagen på grund af manglen på data, der understøtter højere doser. Tilskud af vitamin A på 3 000 IE om dagen bør derefter genoptages i andet og tredje trimester, hvis retinolniveauerne i plasma endnu ikke er blevet normale igen på grund af den øgede risiko for vitamin A-mangel i tredje trimester.

Det vides ikke, om tilskud af vitamin A i graviditeten vil være tilstrækkeligt til at forebygge vitamin A-mangel, hvis den gravide kvinde fortsat får inotersen. Det er dog usandsynligt, at forhøjelse af tilskud af vitamin A til over 3 000 IE om dagen under graviditet vil korrigere retinolniveauerne i plasma på grund af inotersens virkningsmekanisme, og det kan være skadeligt for den gravide kvinde og fosteret.

Monitorering af leverfunktion og lægemiddelinduceret leverskade

Forhøjede transaminaser er almindeligt forekommende hos patienter, der behandles med inotersen. Der er også indberettet alvorlige tilfælde af lægemiddelinduceret leverskade (DILI), herunder tilfælde med lang tid til debut (op til 1 år). Leverfunktionen skal vurderes, før behandlingen med inotersen påbegyndes. Leverenzymen bør måles 4 måneder efter initiering af behandling med inotersen og

derefter årligt eller hyppigere, alt efter klinisk behov. Der skal foretages en omgående klinisk evaluering og måling af leverfunktionstest, helst inden for 72 timer, hos patienter, der rapporterer om symptomer, der kan tyde på leverskade, herunder træthed, anoreksi, ubehag i øvre højre side af abdomen, mørk urin eller gulsot. Dosisafbrydelse bør overvejes, indtil den kliniske evaluering og evalueringen af leverfunktion er udført. Hvis der er mistanke om, at en patient har udviklet leverskade, som er induceret af inotersen, skal inotersen seponeres permanent.

Inotersen må ikke anvendes hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.3).

Afstødning af levertransplantat

Inotersen blev ikke undersøgt i kliniske forsøg hos patienter, som fik foretaget levertransplantation (se pkt. 4.2). Der er indberettet tilfælde af afstødning af levertransplantat hos patienter, der blev behandlet med inotersen. Patienterne med en tidligere levertransplantation skal monitoreres for tegn og symptomer på transplantatafstødning under behandling med inotersen. Hos disse patienter bør leverfunktionstest udføres månedligt. Seponering af inotersen bør overvejes hos patienter, som under behandlingen udvikler afstødning af et levertransplantat.

Forholdsregler inden initiering af inotersen

Trombocytal, estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR), urinprotein til kreatinin-forhold (UPCR), leverenzymmer, graviditet og vitamin A-niveauer bør måles inden behandling med Tegsedi.

Forbigående stigninger i niveauer af C-reaktivt protein (CRP) og trombocytniveauer kan opstå hos nogle patienter efter initiering af inotersen. Denne reaktion svinder typisk spontant efter få dages behandling.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 1,5 ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der skal udvises forsigtighed i forbindelse med samtidig anvendelse af antitrombotika, antitrombotiske lægemidler samt lægemidler, som kan sænke trombocytallet, for eksempel acetylsalicylsyre, clopidogrel, warfarin, heparin, lavmolekylære hepariner, faktor Xa-hæmmere såsom rivaroxaban og apixaban samt trombinhæmmere såsom dabigatran (se pkt. 4.2 og 4.4).

Der skal udvises forsigtighed i forbindelse med nefrotoksiske lægemidler og andre lægemidler, der kan forringe nyrefunktionen, for eksempel sulfonamider, aldosteronantagonister, anilider, naturlige opiumalkaloider og andre opioider (se pkt. 4.4). En systematisk vurdering af samtidig administration af inotersen og potentielt nefrotoksiske lægemidler er ikke udført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Inotersen vil reducere plasmaniveauerne af vitamin A, som er afgørende for normal fosterudvikling. Det vides ikke, om tilskud af vitamin A vil være tilstrækkeligt til at mindske risikoen for fosteret (se pkt. 4.4). Derfor bør graviditet udelukkes, inden behandling med inotersen initieres, og fertile kvinder skal anvende sikker kontraception.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af inotersen til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). På grund af den

potentielle teratogene risiko som følge af uafbalancerede vitamin A-niveauer bør inotersen ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver det. Fertile kvinder skal anvende sikker kontraception under behandling med inotersen.

Amning

Det er ukendt, om inotersen/metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg har påvist udskilning af inotersen metabolitter i mælk (se pkt. 5.3). En risiko for ammende nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal beslutes, om amning eller behandling med Tegsedi seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende inotersens virkninger på human fertilitet. Dyreforsøg indikerede ikke tydet på nogen påvirkning af inotersen på han- eller hundyrers fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tegsedi påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst observerede bivirkninger under behandling med inotersen var forbundet med reaktioner på injektionsstedet (50,9 %). Andre hyppigt indberettede bivirkninger af inotersen var kvalme (31,3 %), hovedpine (23,2 %), pyreksi (19,6 %), perifert ødem (18,8 %), kulderystelser (17,9 %), opkastning (15,2 %), anæmi (13,4 %), trombocytopeni (13,4 %) samt fald i trombocytaltal (10,7 %).

Bivirkningstabel

Tabel 2 viser bivirkningerne, inddelt efter MedDRA's systemorganklasser. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne anført efter hyppighed. De hyppigste bivirkninger er anført først. Inden for hver enkelt frekvensgruppe opstilles bivirkningerne efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Desuden er den tilsvarende frekvensgruppe for hver bivirkning baseret på følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2. Liste over bivirkninger i kliniske studier og kilder efter markedsføring

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Blod og lymfesystem	Trombocytopeni Anæmi Fald i trombocytaltal	Eosinofili		
Immunsystemet			Overfølsomhed	
Metabolisme og ernæring		Nedsat appetit		

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Nervesystemet	Hovedpine			
Vaskulære sygdomme		Ortostatisk hypotension Hypotension Hæmatom		
Mave-tarm-kanalen	Opkastning Kvalme			
Lever og galdeveje		Forhøjede transaminaser		Lægemiddelinduce ret leverskade
Hud og subkutane væv		Pruritus Udslæt		
Nyrer og urinveje		Glomerulonefritis Proteinuri Nyreinsufficiens Akut nyreskade Nedsat nyrefunktion		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi Kulderystelser Reaktioner på injektionsstedet Perifert ødem	Influenzalignende sygdom Perifer hævelse Misfarvning på injektionsstedet		
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Kontusion		

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Reaktioner på injektionsstedet

De hyppigst observerede bivirkninger omfattede reaktioner på injektionsstedet (smerter, erythem, pruritus, hævelse, udslæt, induration, blå mærker og blødning på injektionsstedet). Disse bivirkninger er normalt forbigående eller kan behandles symptomatisk.

Trombocytopeni

Inotersen er forbundet med fald i trombocytal, hvilket kan medføre trombocytopeni. I fase 3 NEURO-TTR-forsøget blev der observeret fald i trombocytal til under normalområdet ($140 \times 10^9/l$) hos 54 % af de patienter, der blev behandlet med inotersen, og 13 % af placebo-patienterne. Fald til under $100 \times 10^9/l$ blev observeret hos 23 % af de patienter, der blev behandlet med inotersen, og 2 % af placebo-patienterne. Der blev observeret bekræftede trombocytal på $< 75 \times 10^9/l$ hos 10,7 % af de inotersen-behandlede patienter. Tre (3 %) patienter udviklede trombocytal på $< 25 \times 10^9/l$; den ene af disse patienter fik en letal intrakraniell blødning. Patienterne skal monitoreres for trombocytopeni under behandling med inotersen (se pkt. 4.4).

Immunogenicitet

I det pivotale fase 2/3-studie blev 30,4 % af de patienter, som fik inotersen, testet positive for antistoffer mod lægemidlet efter 15 måneders behandling. Udvikling af antistoffer mod inotersen var kendetegnet ved sen opståen (opstod gennemsnitligt > 200 dage) og lav titer (gennemsnitlig maksimumtiter på 284 i det pivotale studie). Der blev ikke observeret nogen virkning på inotersens farmakokinetiske egenskaber (maksimal plasmakonzentration ($C_{\max}$), areal under kurven (AUC) eller halveringstid) og effekt ved forekomst af antistoffer mod lægemidlet, men patienter med antistoffer mod lægemidlet havde flere reaktioner på injektionsstederne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering bør der gives supportiv behandling, herunder konsultation af en læge samt nøje observation af patientens kliniske status.

Trombocytter og nyrefunktion bør monitoreres regelmæssigt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

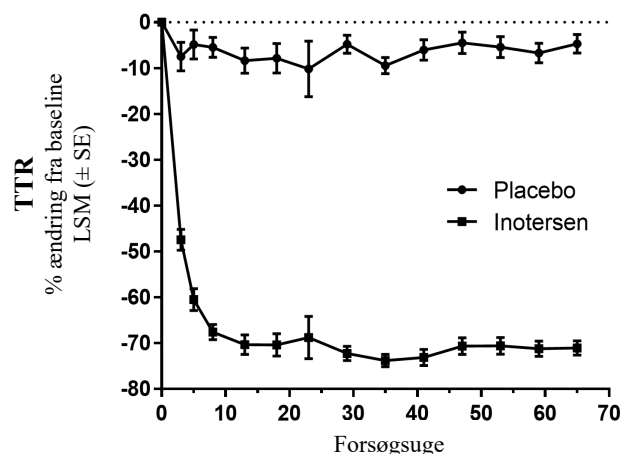
Virkningsmekanisme

Inotersen er en 2'-O-2-methoxyethyl (2'-MOE) phosphorothioat-antisense-oligonukleotid (ASO) - hæmmer af produktionen af humant transthyretin (TTR). Den selektive binding af inotersen til TTR budbringer-RNA (mRNA) forårsager nedbrydning af både mutant og vildtype- (normal) TTR mRNA. Dette forhindrer syntesen af TTR-protein i leveren, hvilket medfører signifikante fald i de niveauer af muteret og vildtype-TTR-protein, der udskilles af leveren og ind i kredsløbet.

TTR er et bærerprotein for retinolbindingsprotein 4 (RBP4), som er den vigtigste bærer af vitamin A (retinol). Fald i TTR i plasma forventes derfor at medføre fald i plasmaretinolniveauerne til under den nedre normalgrænse.

Farmakodynamisk virkning

I det pivotale randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede fase 2/3-studie til vurdering af virkningen og sikkerheden af ISIS 420915 hos patienter med familiær amyloid polyneuropati (NEURO-TTR-studiet) blev der i gruppen i behandling med inotersen observeret et solidt fald i cirkulerende TTR-niveauer i hele den 15-måneders behandlingsperioden med gennemsnitlige procentvis ændringer i forhold til *baseline* i serum-TTR fra 68,41 % til 74,03 % (medianinterval: 74,64 % til 78,98 %) fra uge 13 til uge 65 (figur 1). I placebogruppen var den gennemsnitlige TTR-konzentration i serum reduceret med 8,50 % i uge 3 og forblev nogenlunde konstant i hele behandlingsperioden.



Transthyretin (TTR)
Mindste kvadraters gennemsnit (LSM)
Standardfejl (SE)

Figur 1. Procentvis ændring i forhold til *baseline* i serum-TTR over tid

Klinisk virkning og sikkerhed

Det dobbeltblinde, placebokontrollerede NEURO-TTR-multicenterforsøg bestod af 172 behandlede patienter med hereditær transthyretin amyloidose med polyneuropati (hATTR-PN). Sygdommen hATTR-PN er inddelt i følgende tre stadier, således at i) Stadiet 1 patienter kræver ikke hjælp til at bevæge sig omkring, ii) Stadiet 2 kræver hjælp til at bevæge sig omkring og iii) Stadiet 3 er bundet til kørestol. Patienter med hATTR-PN i stadiet 1 og stadiet 2 og en Neuropathy Impairment Score (NIS) på ≥ 10 og ≤ 130 blev rekrutteret i det pivotale NEURO-TTR-studie. I studiet undersøgte man 284 mg inotersen administreret som en enkelt subkutan injektion én gang ugentlig i 65 ugers behandling. Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få enten inotersen eller placebo. De primære effektendemål var ændringen fra *baseline* til uge 66 i den kombinerede score på den modificerede Neuropathy Impairment Score + 7 test (mNIS+7) og i den totale score på spørgeskemaet Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy (QoL-DN). Patienterne blev stratificeret efter sygdomsstadie (stadiet 1 vs. stadiet 2), TTR-mutation (V30M vs. ikke-V30M) samt tidligere behandling med enten tafamidis eller diflunisal (ja vs. nej). Demografi ved *baseline* og sygdoms karakteristika vises i tabel 3.

Tabel 3. Demografi ved *baseline*

	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)
Alder (år), gennemsnit (SD)	59,5 (14,05)	59,0 (12,53)
Alder 65 år og ældre, n (%)	26 (43,3)	48 (42,9)
Hankøn, n (%)	41 (68,3)	77 (68,8)
mNIS+7, gennemsnit (SD)	74,75 (39,003)	79,16 (36,958)
Norfolk QoL-DN, gennemsnit (SD)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Sygdomsstadie, n (%)		
Stadie 1	42 (70,0)	74 (66,1)
Stadie 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)
Tidligere behandling med tafamidis eller diflunisal 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 sygdomsvarighed ³ (måneder) gennemsnit (SD)	64,0 (52,34)	63,9 (53,16)
hATTR-CM sygdomsvarighed ³ (måneder) gennemsnit (SD)	34,1 (29,33)	44,7 (58,00)

¹ Baseret på klinisk database

² Defineret som alle patienter med diagnosen hereditær transthyretin amyloidose med kardiomyopati (hATTR-CM) ved deres indtræden i studiet eller en tykkelse på venstre ventrikel på > 1,3 cm på ekkokardiogram uden kendte tidligere tilfælde af vedvarende hypertension

³ Varighed fra symptomets indtræden til dato for informeret samtykke
modificeret Neuropathy Impairment Score (mNIS)
Quality of Life – Diabetic Neuropathy (QoL-DN)
Hereditær transthyretin amyloidose med polyneuropati (hATTR-PN)
Standardafvigelse (SD)

Ændringerne i forhold til *baseline* i begge primære endemål (mNIS+7 og Norfolk QoL-DN) udviste en statistisk signifikant fordel ved behandling med inotersen i uge 66 (tabel 4). Resultaterne på tværs af flere sygdoms karakteristika [TTR-mutation (V30M, ikke-V30M)], sygdomsstadie (stadie 1, stadie 2), tidligere behandling med tafamidis eller diflunisal (ja, nej), forekomst af hATTR-CM (ja, nej) i uge 66 viste en statistisk signifikant fordel i alle undergrupper, baseret på den kombinerede score på mNIS+7 og i alle undtagen en af disse undergrupper (CM-Echo-sæt; p=0,067), baseret på den totale score på Norfolk QoL-DN (tabel 5). Desuden stemte resultaterne på tværs af de kombinerede scorer i komponenterne i mNIS+7 og områderne i Norfolk QoL-DN overens med analysen af de primære endemål og viste en fordel for motoriske, sensoriske og autonome neuropatier (figur 2).

Tabel 4. Analyse af de primære endemål mNIS+7 og Norfolk QoL-DN

	mNIS+7		Norfolk-QoL-DN	
	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)
<i>Baseline</i>				
n	60	112	59	111
Gennemsnit (SD)	74,75 (39,003)	79,165 (36,958)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Ændring i uge 66				
n	60	112	59	111
LSM (SE)	25,43 (3,225)	10,54 (2,397)	12,94 (2,840)	4,38 (2,175)
95 % CI	19,11; 31,75	15,85; 15,24	7,38; 18,51	0,11; 8,64
Forskel i LSM (Tegsedi – placebo)		-14,89		-8,56
95 % CI		-22,55; -7,22		-15,42; -1,71
P-værdi		< 0,001		0,015

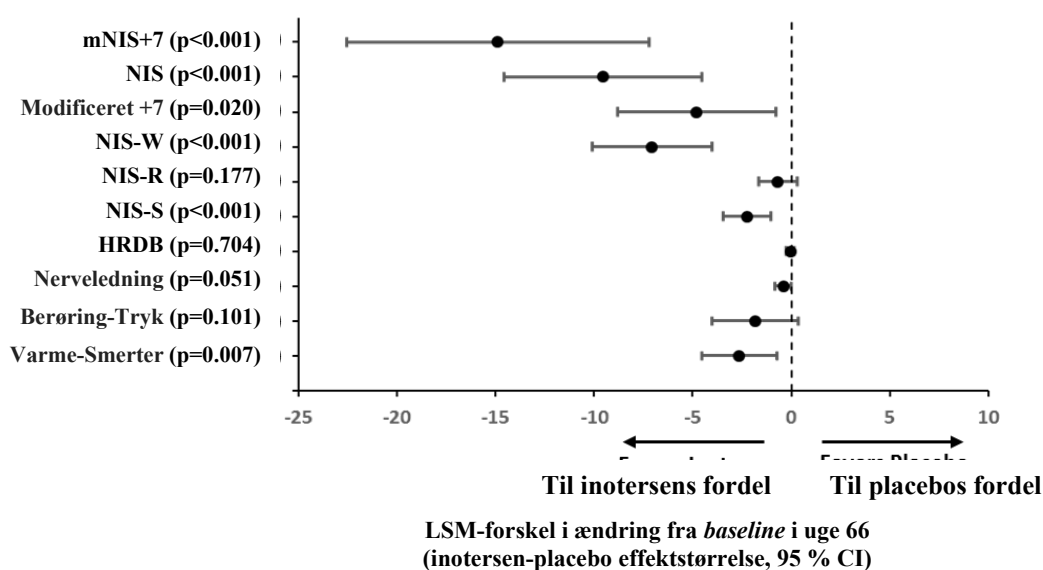
Quality of Life – Diabetic Neuropathy (QoL-DN)

Standardafvigelse (SD)

Mindste kvadraters gennemsnit (LSM)

Tabel 5. Undergruppeanalyse af mNIS+7 og Norfolk QoL-DN

	mNIS+7			Norfolk QoL-DN		
		Ændring fra <i>baseline</i> inotersen-placebo			Ændring fra <i>baseline</i> inotersen-placebo	
Undergruppe	n (placebo, inotersen)	LSM- forsk el (SE)	P-værdi	n (placebo, inotersen)	LSM- forsk el (SE)	P-værdi
Uge 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
Sygdom stadie I	39, 74	-12,13 (3,838)	p=0,002	38, 73	-8,44 (3,706)	p=0,023
Sygdom stadie II	21, 38	-24,79 (5,610)	p<0,001	21, 38	-11,23 (5,271)	p=0,033
Tidligere brug af stabilisatorer	33, 61	-18,04 (4,591)	p<0,001	32, 60	-9,26 (4,060)	p=0,022
Behandlingsnaiv	27, 51	-14,87 (4,377)	p<0,001	27, 51	-10,21 (4,659)	p=0,028
CM-Echo-sæt	33, 75	-14,94 (4,083)	p<0,001	33, 75	-7,47 (4,075)	p=0,067
Ikke-CM-Echo-sæt	27, 37	-18,79 (5,197)	p<0,001	26, 36	-11,67 (4,213)	p=0,006



Mindste kvadraters gennemsnit (LSM)
 Quality of Life – Diabetic Neuropathy (QoL-DN)
 modifieret Neuropathy Impairment Score (mNIS)
 NIS-W – subscore for svækkelse
 NIS-R – subscore for strækkereflekser i muskler
 NIS-S – subscore for klinisk følesans
 Hjerterytme under dyb vejtrækning (HRDB)

Figur 2 Forskel i ændring i mindste kvadraters gennemsnit (LSM) fra *baseline* mellem behandlingsgrupperne i mNIS+7 og komponenter

En respondentanalyse af mNIS+7, hvor der blev brugt tærskelværdier inden for intervallet af en 0-punktsstigning til 30-punktsstigning i forhold til *baseline* (med anvendelse af sikkerhedssættet), viste, at inotersen-gruppen havde en omtrent dobbelt så høj responsrate som placebogruppen ved hver analyseret tærskelværdi og påviste dermed konsekvens i respons. En respondent blev defineret som en forsøgsperson, der havde en ændring fra *baseline*, som var mindre end eller lig med tærskelværdien. Forsøgspersoner, der afbryder behandlingen for tidligt, uanset årsagen, eller som mangler data fra uge 66, anses for at være non-respondenter. Der blev påvist statistisk signifikans til inotersens fordel ved alle tærskelværdier ud over en 0-punktsændring.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Tegsedi i alle undergrupper af den pædiatriske population med transthyretin amyloidose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter subkutan administration absorberes inotersen hurtigt i det systemiske kredsløb på en dosisafhængig måde, hvor mediantiden indtil de maksimale plasmakoncentrationer ($C_{\max}$) af inotersen typisk er nået er 2-4 timer.

Fordeling

Inotersen er kraftigt bundet til humant plasmaprotein (> 94 %), og den bundne fraktion er uafhængig af koncentrationen. Inotersens tilsyneladende fordelingsvolumen ved steady state er 293 l hos patienter med hATTR. Den høje fordelingsvolumen tyder på, at inotersen i stort omfang fordeles ind i væv efter subkutan administration.

Biotransformation

Inotersen er ikke et substrat for CYP450-metabolismen og metaboliseres i væv ved endonukleaser for at danne kortere, inaktive oligonukleotider, der er substrater for yderligere metabolisme ved eksonukleaser. Uændret inotersen er den fremherskende cirkulerende bestanddel.

Elimination

Eliminationen af inotersen indebærer både metabolisme i væv og udskillelse i urin. Både inotersen og dets kortere oligonukleotide metabolitter udskilles i urin. Forekomsten i urin af det oprindelige aktive stof er begrænset til under 1 % inden for 24 timer efter dosering. Efter subkutan administration er inotersens elimineringshalveringstid cirka 1 måned.

Specielle populationer

Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse har alder, legemsvægt, køn eller race ingen klinisk relevant virkning på inotersens eksponering. I nogle tilfælde var de endelige vurderinger begrænsede, da kovarianterne var begrænsede af det samlede lave antal.

Ældre

Der blev ikke observeret nogen overordnede forskelle i farmakokinetik mellem ældre og andre voksne patienter.

Nedsat nyrefunktion

En farmakokinetisk populationsanalyse indikerede, at let og moderat nedsat nyrefunktion ikke har nogen klinisk relevant virkning på inotersens systemiske eksponering. Der foreligger ingen data vedrørende patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Inotersens farmakokinetik hos patienter med nedsat leverfunktion er ikke undersøgt. Inotersen fjernes ikke primært ved metabolisme i leveren; er ikke et substrat for CYP450-oxidation og metaboliseres i store træk af nukleaser i alle fordelingsvæv. Farmakokinetikken bør således ikke være ændret ved let til moderat nedsat leverfunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksikologi

Der blev observeret fald i trombocytal i studier af kronisk toksicitet på mus, rotter og aber ved 1,4 til 2 gange det humane AUC ved den anbefalede terapeutiske inotersen dosis. Der blev observeret kraftige fald i trombocytal i forbindelse med øget blødning eller blå mærker hos enkelte aber. Trombocytallene blev normale igen efter behandlingens ophør, men faldt til endnu lavere niveauer, da administrationen af inotersen blev genoptaget. Dette tyder på en immunologisk relateret mekanisme.

Der blev observeret omfattende og vedvarende optagelse af inotersen i forskellige celletyper i flere organer hos alle undersøgte dyrearter, herunder monocytter/makrofager, epithelceller i nyrenes proksimale tubuli, Kupffer-celler i leveren samt histiocytiske celleinfiltrater i lymfeknuder og injektionssteder. Akkumuleringen af inotersen i nyrene var forbundet med proteinuri hos rotter ved 13,4 gange det humane AUC i den anbefalede terapeutiske inotersen dosis. Desuden blev der observeret nedsat thymusvægt som følge af lymfocytdepletering hos mus og rotter. Hos aber blev der observeret perivaskulær celleinfiltration af lymfocytiske celler i flere organer. Disse proinflammatoriske forandringer i organer blev observeret ved 1,4 til 6,6 gange det humane AUC i den anbefalede terapeutiske dosis hos alle undersøgte dyrearter og var ledsaget af stigninger i forskellige cytokiner/kemokiner i plasma.

Genotoksicitet/karcinogenicitet

Inotersen udviste ikke genotoksisk potentiale *in vitro* og *in vivo* og var ikke karcinogent hos transgeniske rasH2-mus.

Subkutan administration af inotersen til Sprague Dawley-rotter i op til 94 uger i doser på 0,5; 2 og 6 mg/kg/uge medførte en dosisrelateret forekomst af subkutan pleomorft fibrosarkom og subkutan fibrosarkom (monomorf type) ved 2 og 6 mg/kg/uge på injektionsstedet eller områderne omkring injektionsstedet. Relevansen af disse fund for mennesker anses for at være lav.

Reproduktionstoksikologi

Inotersen viste ingen virkninger på fertiliteten, embryoets/fosterets udvikling eller den postnatale udvikling hos mus og kaniner ved cirka 3 gange den tilsvarende anbefalede maksimumdosis til mennesker. Overførslen af inotersen i modermælk var lav hos mus. Inotersen er dog ikke farmakologisk aktivt hos mus og kaniner. Derfor kunne der i disse undersøgelser kun registreres virkninger, som er forbundet med inotersens kemi. Der blev dog ikke observeret nogen virkning på embryoets/fosterets udvikling med en musspecifik analog til inotersen hos mus, som var forbundet med en ~60 % hæmning (individuel spændvidde på op til 90 % reduktion) af ekspresionen af TTR mRNA.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Vand til injektionsvæsker
Saltsyre (til justering af pH)
Natriumhydroxid (til justering af pH)

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

Tegsedi kan opbevares uden for køleskab i op til 6 uger ved en temperatur under 30 °C. Produktet skal kasseres, hvis det ikke anvendes inden for 6 uger.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1,5 ml opløsning i en fyldt injektionssprøjte af klart type 1-glas.

Bakke med afriveligt låg.

Pakningsstørrelser på 1 eller 4 fyldte injektionssprøjter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Tegsedi skal inspiceres visuelt inden administration. Opløsningen skal være klar og farveløs til lysegul. Indholdet må ikke injiceres, hvis opløsningen er grumset eller indeholder synlige partikler.

Hver fyldt injektionssprøjte må kun bruges én gang og skal derefter bortskaffes i en kanylebøtte.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 6. juli 2018
Dato for seneste fornyelse: 24. marts 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.>

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lancering af Tegsedi i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen være enig med den nationale kompetente myndighed om indholdet og formatet af uddannelsesmaterialerne, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og eventuelle andre aspekter af programmet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle patienter, der forventes at få produktet administreret, i hvert medlemsland, hvor Tegsedi markedsføres, får udleveret et patientkort (tegnebogsformat), der har til formål at forebygge og/eller minimere de væsentlige påviste risici for trombocytopeni, glomerulonefritis, hepatotoksicitet, den væsentlige potentielle risiko for øjentoksicitet på grund af vitamin A-mangel, afstødning af levertransplantat samt minde patienterne om:

- Altid at have kortet på sig under behandlingen og i op til 8 uger efter behandlingens ophør
- Listen over tegn og symptomer på trombocytopeni, glomerulonefritis, hepatotoksicitet, øjentoksicitet, forårsaget af vitamin A-mangel og afstødning af levertransplantat, med

præcisering af, at de kan være alvorlige eller livstruende, og at patienterne skal rådes til straks at kontakte deres læge eller skadestuen, hvis sådanne tegn og symptomer opstår

- At få foretaget alle de blod- eller urinprøver, som deres læge arrangerer
- At medbringe en liste over alle andre lægemidler, de anvender, ved besøg hos læge eller andet sundhedspersonale.

Udover en påmindelse om at inkludere kontaktoplysninger om patientens læge og en anmodning om indberetning skal patientkortet også:

- Gøre sundhedspersoner opmærksomme på, at patienterne får Tegsedi, Tegsedis indikation og de væsentligste sikkerhedsmæssige problemer
- Tilråde sundhedspersoner, at patienterne bør få deres trombocytalt kontrolleret mindst hver 2. uge under hele behandlingen med inotersen og urin albumin/kreatinin ratio samt estimeret glomerulær filtrationsrate mindst hver 3 måned eller oftere efter klinisk behov, baseret på eventuelle tidligere tilfælde af kronisk nyresygdom og/eller renal amyloidose på grund af risikoen for trombocytopeni og glomerulonefritis
- Tilråde sundhedspersoner, at behandling med Tegsedi seponeres permanent, og at behandling med kortikosteroider anbefales, hvis trombocytallet falder til under $25 \times 10^9 /l$
- Tilråde sundhedspersoner at monitorere trombocytallet, UPCR og eGFR i 8 uger efter seponering af behandlingen
- Tilråde sundhedspersoner, at behandling med Tegsedi seponeres permanent, og at tidlig initiering af immunsupprimerende behandling overvejes ved bekræftet glomerulonefritis
- Advisere sundhedspersoner om, at Tegsedi er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion. Leverfunktionen skal vurderes før påbegyndelse af Tegsedi. Der skal foretages en omgående klinisk evaluering og måling af leverfunktionstest, helst inden for 72 timer, hos patienter, der rapporterer om symptomer, der kan tyde på leverskade. Dosisafbrydelse bør overvejes, indtil den kliniske evaluering og evalueringen af leverfunktion er udført
- Tilråde sundhedspersoner at seponere Tegsedi permanent i tilfælde af lægemiddelinduceret leverskade
- Tilråde sundhedspersoner at måle leverenzymmer 4 måneder efter initiering af behandling med Tegsedi og derefter årligt eller hyppigere, alt efter klinisk behov, så eventuelle tilfælde af nedsat leverfunktion kan opdages. Patienter med en tidligere levertransplantation skal monitoreres for tegn og symptomer på transplantatafstødning under behandling med Tegsedi. Hos disse patienter bør leverfunktionstest udføres månedligt
- Tilråde sundhedspersoner at henvise til oftalmologisk undersøgelse, hvis patienter får øjetsymptomer, der svarer til vitamin A-mangel
- Tilråde sundhedspersoner at overveje seponering af Tegsedi hos patienter, som under behandlingen udvikler afstødning af et levertransplantat.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tegsedi 284 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
inotersen

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 189 mg inotersen (som inotersennatrium).
Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 284 mg inotersen (som inotersennatrium) i 1,5 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: saltsyre, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 fyldt injektionssprøjte
4 fyldte injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.
Kun til engangsbrug
Løft her og træk for at åbne

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

Kan efter udlevering til patienten opbevares i 6 uger ved under 30 °C. Skal kasseres, hvis det ikke bruges.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Tegsedi

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

AFRIVELIGT LÅG PÅ BAKKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tegsedi 284 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
inotersen

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Akcea Therapeutics

3. UDLØBSDATO

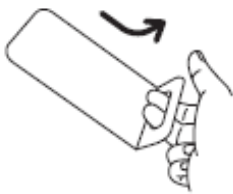
EXP

4. BATCHNUMMER

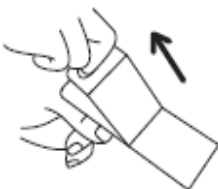
Lot

5. ANDET

Subkutan anvendelse



1. Bøj og knæk



2. Træk for at åbne

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Tegsedi 284 mg injektion
inotersen
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL ENHEDER

1,5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Tegsedil 284 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte inotersen

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Tegsedil
3. Sådan skal du bruge Tegsedil
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Tegsedil indeholder det aktive stof inotersen. Inotersen bruges til behandling af voksne med arvet transthyretin amyloidose. Arvet transthyretin amyloidose er en genetisk sygdom, der medfører akkumulering af små fibre af et protein, der hedder transthyretin, i kroppens organer, så de ikke fungerer ordentligt. Tegsedil bruges, hvis sygdommen giver symptomer på polyneuropati (nervebeskadigelse).

Inotersen er en type medicin, som kaldes for en antisense-oligonukleotid-hæmmer. Det virker ved at nedsætte leverens produktion af transthyretin og mindsker dermed risikoen for, at der aflejres fibre af transthyretin i kroppens organer og forårsager symptomer.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Tegsedil

Brug ikke Tegsedil:

- hvis du er allergisk over for inotersen eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6).
- hvis du har fået taget prøver, der viser usædvanligt lavt antal blodplader, som er de celler i blodet, der klæber sammen for at få blodet til at størkne
- hvis undersøgelser af nyrefunktionen eller protein i urinen viser tegn på alvorlige nyreproblemer
- hvis du har svært nedsat leverfunktion (leverinsufficiens).

Advarsler og forsigtighedsregler

Inden du starter i behandling med Tegsedil, vil din læge måle dine blodceller, leverfunktion, nyrefunktion, vitamin A og proteinniveauerne i din urin. Du kan også blive testet for at sikre, at du ikke er gravid. Medmindre din læge udtrykkeligt tilråder det, vil du kun blive behandlet med Tegsedil, hvis alle disse resultater er på acceptable niveauer, og resultatet af din graviditetstest er negativt. Din

læge vil gentage disse målinger regelmæssigt under behandlingen. Det er vigtigt, at du får foretaget disse regelmæssige blod- og urinundersøgelser, så længe du tager Tegsedi.

Trombocytopeni

Tegsedi kan reducere antallet af de celler i blodet, som størkner blodet (blodplader). Det kan resultere i en tilstand, som kaldes for trombocytopeni, på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen med Tegsedi (se afsnit 4). Hvis man ikke har nok blodplader, som ved trombocytopeni, kan blodet muligvis ikke størkne tilstrækkeligt hurtigt til at standse en blødning. Det kan føre til blå mærker og andre mere alvorlige problemer, for eksempel kraftige blødninger og indre blødninger. Din læge vil kontrollere dine niveauer af blodplader i blodet inden behandlingen og regelmæssigt under hele behandlingen med Tegsedi. Det er vigtigt, at du får udført disse regelmæssige kontroller af blodet, så længe du tager Tegsedi, på grund af risikoen for alvorlig blødning forårsaget af lave blodpladetal. Hvis du holder op med at tage Tegsedi, skal dine blodniveauer kontrolleres 8 uger efter behandlingens ophør.

Kontakt straks din læge, hvis du får uforklarlige blå mærker eller udslæt med små røde pletter på huden (kaldes for petekkier), blødning fra hudrifter, der ikke standser, eller som det siver fra, blødning fra tandkød eller næse, blod i urinen eller afføringen eller blødning i det hvide i øjnene. Søg øjeblikkeligt lægehjælp, hvis du får nakkestivhed eller en unormal og kraftig hovedpine, da disse symptomer kan skyldes blødning i hjernen.

Glomerulonefritis, nyreproblemer

Glomerulonefritis er en tilstand i nyrerne, hvor de ikke fungerer ordentligt på grund af betændelse og nyreskade. Nogle patienter, der er blevet behandlet med inotersen, har udviklet denne tilstand.

Symptomerne på glomerulonefritis er skummende urin, lyserød eller brunlig urin, blod i urinen og mindre mængder urin end normalt.

Nogle patienter, der blev behandlet med inotersen, har også udviklet forringet nyrefunktion, uden at de havde glomerulonefritis.

Din læge vil kontrollere din nyrefunktion inden behandlingen og regelmæssigt under behandling med Tegsedi. Det er vigtigt, at du får udført disse regelmæssige kontroller af blodet, så længe du tager Tegsedi, på grund af risikoen for nyreproblemer. Hvis du holder op med at tage Tegsedi, skal din nyrefunktion kontrolleres 8 uger efter behandlingens ophør. Hvis du får glomerulonefritis, vil din læge behandle dig for denne tilstand.

Vitamin A-mangel

Tegsedi kan sænke niveauerne af vitamin A (også kaldet for retinol) i kroppen. Din læge vil måle disse niveauer, og hvis de allerede er lave, skal dette korrigeres, og eventuelle symptomer skal være forsvundet, inden du starter i behandling med Tegsedi. Symptomerne på lave niveauer af vitamin A kan være:

- Øjentørhed, dårligt syn, nedsat nattesyn, sløret eller uklart syn

Fortæl det til din læge, hvis du har problemer med synet eller andre øjenproblemer, mens du får Tegsedi. Om nødvendigt vil din læge henvise dig til kontrol hos en øjenlæge.

Din læge vil bede dig om at tage et dagligt tilskud af vitamin A under behandlingen med Tegsedi.

Både for høje og for lave niveauer af vitamin A kan skade fosterets udvikling. Kvinder i den fertile alder skal derfor have udelukket graviditet, inden behandling med Tegsedi starter, og skal anvende sikker prævention (se afsnittet ”Graviditet og amning” herunder).

Hvis du planlægger at blive gravid, skal du holde op med at tage inotersen og tilskud af vitamin A og sørge for, at dine niveauer af vitamin A igen er normale, inden du forsøger at blive gravid.

Hvis du uplanlagt bliver gravid, skal du holde op med at tage inotersen. På grund af Tegsedis langvarige aktivitet kan de reducerede niveauer af vitamin A dog vare ved. Det vides ikke, om det er skadeligt for fosteret i graviditetens første trimester, hvis du fortsætter med tilskud af vitamin A på 3 000 IE om dagen, men denne dosis må ikke overskrides. Du bør genoptage tilskud af vitamin A i

graviditetens andet og tredje trimester, hvis niveauerne af vitamin A endnu ikke er normale igen, på grund af den forhøjede risiko for vitamin A-mangel i tredje trimester.

Lever-skade og overvågning af leveren

Tegsedi kan give alvorlige leverproblemer. Du skal have taget en blodprøve, før du begynder at tage inotersen, for at tjekke om din lever fungerer korrekt. Du skal endvidere have taget disse blodprøver regelmæssigt, mens du tager dette lægemiddel. Det er vigtigt, at du får taget disse blodprøver regelmæssigt, så længe du tager Tegsedi.

Afstødning af levertransplantat

Kontakt lægen, før du bruger Tegsedi, hvis du tidligere har fået en levertransplantation. Der er rapporteret om tilfælde af afstødning af et levertransplantat hos patienter, som blev behandlet med Tegsedi. Din læge vil kontrollere dig regelmæssigt for dette under behandling med Tegsedi.

Børn og unge

Tegsedi må ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Tegsedi

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Det er vigtigt, at du fortæller det til din læge, hvis du allerede behandles med et eller flere af følgende:

- Medicin til forebyggelse af blodpropper, eller som sænker antallet af blodplader i blodet, for eksempel acetylsalicylsyre, heparin, warfarin, clopidogrel, rivoraxaban og dabigatran.
- Medicin, som kan ændre nyrefunktionen eller skade nyrerne, for eksempel sulfonamider (et antibakterielt middel), anilider (til behandling af feber, ømhed og smerter), aldosteronantagonister (et vanddrivende middel) samt naturlige opiumalkaloider og andre opioider (til smertelindring).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Kvinder i den fertile alder

Tegsedi vil reducere niveauet af vitamin A i kroppen, som er vigtig for fosterets udvikling under en graviditet. Det vides ikke, om tilskud af vitamin A kan kompensere for risikoen for vitamin A-mangel, som kan påvirke barnet (se "*Advarsler og forsigtighedsregler*" ovenfor). Hvis du er kvinde og i den fertile alder, skal du bruge sikker prævention, og graviditet skal udelukkes, inden behandling med Tegsedi starter.

Graviditet

Du bør ikke anvende Tegsedi, hvis du er gravid, medmindre din læge udtrykkeligt har sagt, at du skal.

Amning

Inotersen kan passere over i modermælken. En risiko for det ammede spædbarn kan ikke udelukkes. Spørg din læge, om du skal holde op med at amme eller afbryde behandlingen med Tegsedi.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke observeret, at anvendelse af Tegsedi påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller anvende maskiner.

Tegsedi indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 1,5 ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Tegsedi

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis Tegsedi er én dosis på 284 mg inotersen.

Doserne skal gives én gang om ugen. Alle efterfølgende doser skal injiceres én gang om ugen på den samme dag hver uge.

Administration og metode

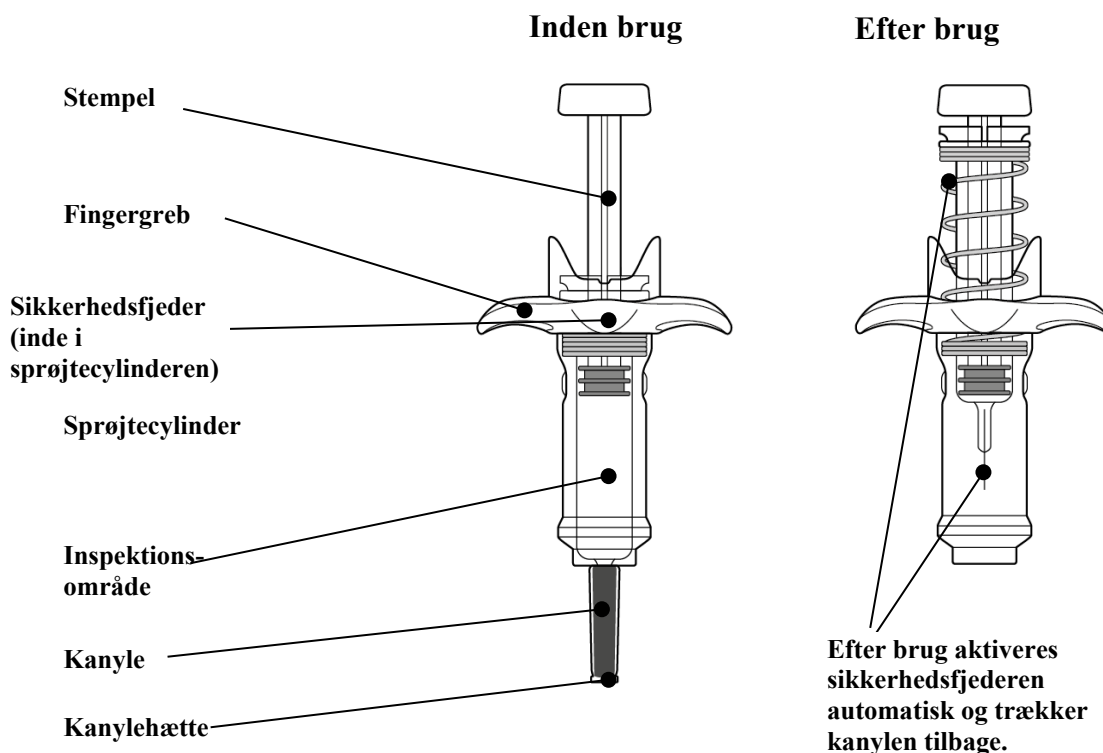
Tegsedi er kun beregnet til injektion under huden (subkutan anvendelse).

Instruktioner til anvendelsen

Inden du bruger den fyldte injektionssprøjte, skal din læge vise dig eller plejepersonalet, hvordan den bruges korrekt. Er du eller plejepersonalet i tvivl, så spørg lægen.

Læs instruktionerne for anvendelsen, inden du begynder at bruge den fyldte injektionssprøjte og hver gang, du får en ny recept. Der kan være nye oplysninger.

Oversigt over dele



Hver fyldt injektionssprøjte indeholder én dosis og er kun beregnet til engangsbrug.

ADVARSLER

Tag **ikke** kanylehætten af, før du er nået til **trin 6** i disse instruktioner og er klar til at injicere Tegsedi. Du må **ikke** dele din injektionssprøjte med andre personer eller genbruge sprøjten. Brug **ikke** injektionssprøjten, hvis den har været tabt på en hård flade eller er beskadiget. Den fyldte injektionssprøjte må **ikke** nedfryses. Kassér den fyldte injektionssprøjte i en kanylebøtte, hvis noget af ovenstående sker, og brug en ny, fyldt injektionssprøjte.

KLARGØRING

1. Indsamling af materialer

- 1 fyldt injektionssprøjte fra køleskabet
- 1 alkoholserviet (følger ikke med)
- 1 stykke gaze eller en tot vat (følger ikke med)
- 1 kanylebøtte (følger ikke med)

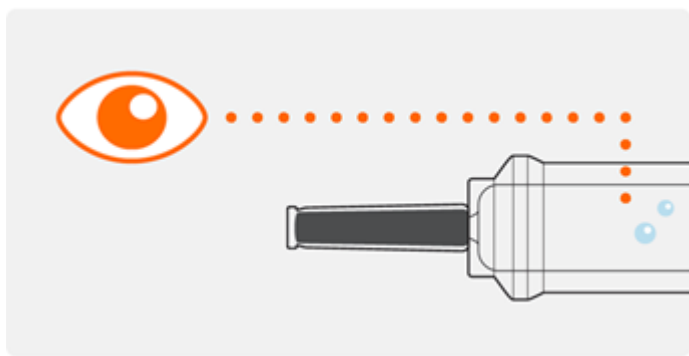
Du må **ikke** injicere medicinen, før du har indsamlet de anførte materialer.

2. Forberedelse til anvendelse af den fyldte injektionssprøjte

- Tag plastbakken ud af æsken, og kontrollér udløbsdatoen. Brug ikke injektionssprøjten, hvis udløbsdatoen er passeret.
- Lad den fyldte injektionssprøjte opnå stuetemperatur (20 °C til 25 °C) i 30 minutter, inden den bruges. Den fyldte injektionssprøjte må **ikke** opvarmes på andre måder. Den må for eksempel **ikke** opvarmes i mikrobølgeovn eller varmt vand eller tæt på andre varmekilder.
- Tag den fyldte injektionssprøjte ud af bakken ved at holde på sprøjten.

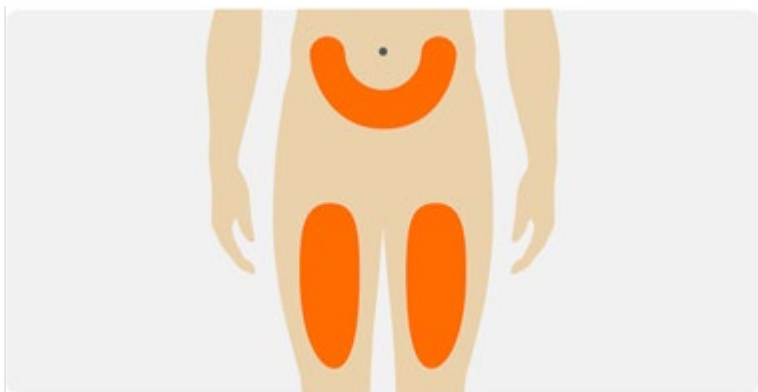
Bevæg **ikke** stemplet.

3. Kontrollér medicinen i den fyldte injektionssprøjte



Se efter i inspektionsområdet, at opløsningen er klar og farveløs eller lysegul. Det er normalt, at der er luftbobler i opløsningen. Det behøver du ikke gøre noget ved. Brug **ikke** opløsningen, hvis den er grumset eller misfarvet eller indeholder partikler. Kassér den fyldte injektionssprøjte i en kanylebøtte, hvis opløsningen er grumset, misfarvet eller indeholder partikler, og brug en ny, fyldt injektionssprøjte.

4. Vælg injektionssted



Vælg et injektionssted på maven eller foran på dit lår.

Injektionsstedet kan også være på ydersiden af overarmen, hvis Tegsedi gives af plejepersonale.

Du må **ikke** injicere inden for et område på 3 cm omkring navlen.

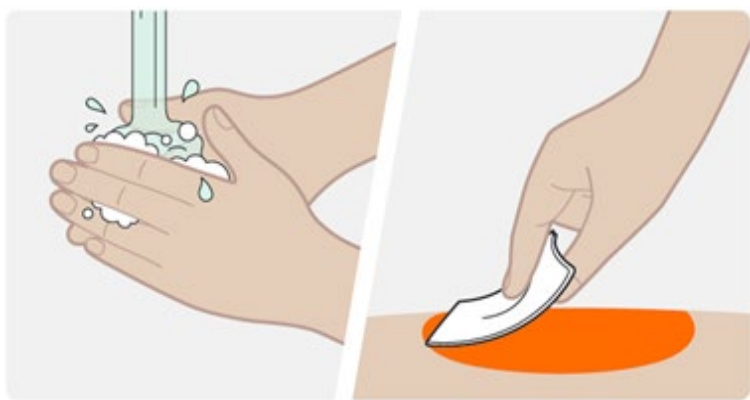
Du må **ikke** injicere det samme sted hver gang.

Du må **ikke** injicere på steder, hvor huden har blå mærker, er øm, rød eller hård.

Du må **ikke** injicere i tatoveringer, ar eller ødelagt hud.

Du må **ikke** injicere gennem tøjet.

5. Afrensning af injektionsstedet



Vask dine hænder med sæbe og vand.

Afrens injektionsstedet med en alkoholserviet. Brug runde bevægelser. Lad huden lufttørre.

Rør ikke dette område af huden igen, før du injicerer.

INJEKTION

6. Tag kanylehætten af



Hold den fyldte injektionssprøjte på sprøjtecylindren. Kanylen skal vende væk fra dig.

Fjern kanylehætten ved at trække den lige af. Den må ikke drejes af.

Du vil muligvis kunne se en dråbe væske i enden af kanylen. Det er normalt.

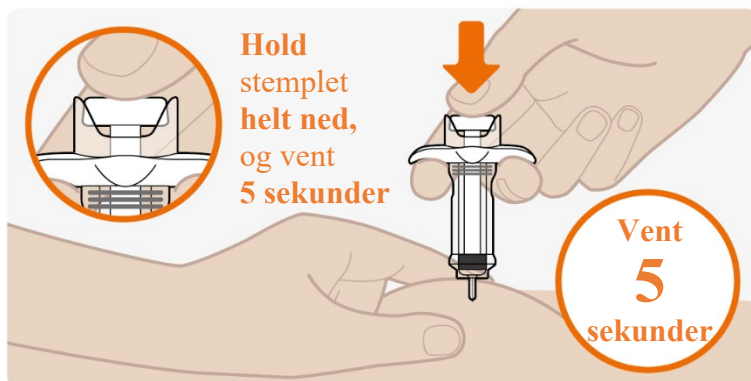
Hold hænderne på afstand af stemplet, så du undgår at skubbe stemplet ind ved en fejl, før du er klar til at injicere.

Du må **ikke** tage kanylehætten af, før umiddelbart inden du injicerer.

Hold **ikke** på den fyldte injektionssprøjtes stempel, mens du trækker hætten af. Du skal altid holde på sprøjtecylindren.

	Lad ikke kanylen berøre nogen overflader. Fjern ikke eventuelle luftbobler i den fyldte injektionssprøjte. Sæt ikke kanylehætten på den fyldte injektionssprøjte igen.
7. Indføring af kanylen	Hold den fyldte injektionssprøjte i den ene hånd. Hold fast i huden omkring injektionsstedet, som sundhedspersonalet har vist dig det. Du skal enten klemme forsigtigt sammen om huden på injektionsstedet eller give injektionen uden at klemme huden sammen. Før langsomt kanylen ind i det valgte injektionssted i en vinkel på 90 °, indtil den er ført helt ind. Du må ikke holde på den fyldte injektionssprøjtes stempel eller skubbe på stemplet for at føre kanylen ind.
8. Injektion	Tryk langsomt og fast stemplet helt i bund, indtil al medicin er injiceret. Sørg for, at kanylen hele tiden er ført helt ind i injektionsstedet, mens du injicerer medicinen. Det er vigtigt, at stemplet trykkes helt i bund. Den fyldte injektionssprøjte kan give en klikke lyd, når stemplet trykkes ned. Det er normalt. Det betyder ikke, at injektionen er færdig. Stemplet kan føles stramt i den sidste del af injektionen. Du skal muligvis trykke lidt hårdere på stemplet for at sikre, at du har trykket det helt i bund. Slip ikke stemplet.

9. Tryk stemplet ned



Tryk hårdt ned på stemplet, når injektionen er færdig. Hold stemplet helt i bund, og vent **5 sekunder**. Hvis du slipper stemplet for hurtigt, kan du miste noget af medicinen. Stemplet begynder automatisk at løfte sig, og det betyder, at det har været trykket helt i bund. Tryk ned på stemplet igen, hvis det ikke begynder at løfte sig automatisk.

10. Afslutning af injektionen



Løft langsomt op i stemplet, og lad sikkerhedsfjederen skubbe stemplet op automatisk. Kanylen bør nu være trukket sikkert op og ind i den fyldte injektionssprøjte, og sikkerhedsfjederen bør være synlig på ydersiden af stemplet. Injektionen er færdig, når stemplet stopper. Hvis stemplet ikke automatisk løfter sig, når du slipper trykket, betyder det, at sikkerhedsfjederen ikke er aktiveret, og at du skal trykke på stemplet igen, men denne gang hårdere. Træk **ikke** stemplet op manuelt. Løft hele den fyldte injektionssprøjte lige op. Forsøg **ikke** at sætte hættten på den tilbagetrukne kanyle igen. Gnid **ikke** på injektionsstedet.

BORTSKAFFELSE OG SIKKERHED

Bortskaffelse af den brugte, fyldte injektionssprøjte



Kassér den brugte, fyldte injektionssprøjte i en kanylebottle straks efter brug. Smid ikke den fyldte injektionssprøjte ud sammen med husholdningsaffaldet.

--	--

Hvis du har brugt for meget Tegsedi

Kontakt straks din læge eller apotekspersonalet eller tag på skadestuen, også selvom du ikke har nogen symptomer.

Hvis du har glemt at bruge Tegsedi

Hvis du har glemt din dosis af Tegsedi, skal du have næste dosis hurtigst muligt, medmindre den næste planlagte dosis er inden for 2 dage, i hvilket tilfælde den glemte dosis springes over, og den næste dosis gives på det planlagte tidspunkt.

Du må **ikke** tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Tegsedi

Du må ikke holde op med at bruge Tegsedi, medmindre din læge har sagt, at du skal.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Stop med at bruge Tegsedi og kontakt straks din læge, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

- Symptomer, som kan være tegn på glomerulonefritis (hvor nyrerne ikke virker, som de skal), for eksempel skummende urin, lyserød eller brunlig urin, blod i urinen eller mindre mængder urin end normalt. Glomerulonefritis er en almindelig bivirkning af inotersen (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).
- Symptomer, der kan være tegn på trombocytopeni (hvor blodet som følge af lave niveauer af blodplader ikke størkner), for eksempel uforklarlige blå mærker eller udslæt med små røde pletter på huden (kaldes for petekkier), blødning fra hudrifter, der ikke standser, eller som det siver fra, blødning fra tandkød eller næse, blod i urinen eller i afføringen eller blødning i det hvide i øjnene. Et lavt niveau af blodplader er en meget almindelig bivirkning af inotersen (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer).
- Symptomer, der kan være tegn på leverskade, for eksempel gulfarvning af øjnene eller huden eller mørk urin, eventuelt ledsaget af kløe i huden, smerter i øverste højre side af maven, appetitløshed, større tilbøjelighed til blødning eller blå mærker end normalt eller træthed.

Søg straks hjælp ved nakkestivhed eller usædvanlig og kraftig hovedpine, da disse symptomer kan skyldes en blødning i hjernen.

Andre bivirkninger

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Fald i antallet af røde blodlegemer, hvilket kan gøre huden bleg og medføre afkræftelse eller stakåndethed (anæmi)
- Hovedpine
- Opkastning eller kvalme
- Forhøjet legemstemperatur
- Kuldefølelse (kulderystelser) eller skælven
- Smerter, rødme, kløe eller blå mærker på injektionsstedet
- Hævede ankler, fødder eller fingre (perifert ødem)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- En stigning i antallet af hvide blodlegemer, der kaldes for eosinofiler, i blodet (eosinofili)

- Nedsat appetit
- En følelse af at skulle besvime eller svimmelhed, især når du rejser dig op (lavt blodtryk)
- Blå mærker
- Ansamling af blod i vævet, som kan ligne kraftige blå mærker (hæmatom)
- Kløe
- Udslæt
- Nyreskade, som kan føre til dårlig nyrefunktion eller nyresvigt
- Ændringer i resultater af blod- og urinprøver. Dette kan være tegn på lever- eller nyreskade
- Influenzalignende symptomer, for eksempel forhøjet temperatur, ømhed og kulderystelser (influenzalignende sygdom)
- Hævelse eller misfarvning af huden på injektionsstedet

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Allergisk reaktion

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen, bakken og den fyldte injektionssprøjte efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Tegsedi kan opbevares uden for køleskab i op til 6 uger ved en temperatur under 30 °C. Hvis dette lægemiddel er blevet opbevaret uden for køleskab og ikke er brugt inden for 6 uger, skal det kasseres. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Brug ikke lægemidlet, hvis du kan se, at indholdet er grumset eller indeholder partikler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tegsedi indeholder:

- Aktivt stof: inotersen.
- Hver ml indeholder 189 mg inotersen (som inotersennatrium). Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 284 mg inotersen (som inotersennatrium) i 1,5 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: vand til injektionsvæsker, natriumhydroxid og saltsyre (se "Tegsedi indeholder natrium" i pkt. 2).

Udseende og pakningsstørrelser

Tegsedi er en klar, farveløs til lysegul injektionsvæske, opløsning til injektion i en fyldt injektionssprøjte (injektionsvæske).

Tegsedi fås i pakningsstørrelser med enten 1 eller 4 fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.