

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tegsedi 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Ein ml enthält 189 mg Inotersen (als Inotersen-Natrium).

Jede Fertigspritze enthält 284 mg Inotersen (als Inotersen-Natrium) in 1,5 ml Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung (Injektion)

Klare, farblose bis schwach gelbe Lösung (pH 7,5 - 8,8)

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Tegsedi ist zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) indiziert.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung sollte von einem in der Behandlung von Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose erfahrenen Arzt eingeleitet werden und unter dessen Aufsicht bleiben.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 284 mg Inotersen als subkutane Injektion. Die Anwendung sollte einmal pro Woche erfolgen. Im Sinne einer konstanten Dosierung sollten Patienten angewiesen werden, die Injektion jede Woche am gleichen Tag zu bekommen.

#### *Dosisanpassung bei Verringerung der Thrombozytenzahl*

Inotersen ist mit einer Verringerung der Thrombozytenzahl verbunden, was zu einer Thrombozytopenie führen kann. Die Dosierung sollte den Laborwerten entsprechend wie folgt angepasst werden:

**Tabelle 1      Inotersen-Überwachung und Dosierungsempfehlungen entsprechend der Thrombozytenzahl**

<b>Thrombozytenzahl (<math>\times 10^9/l</math>)</b>	<b>Häufigkeit der Überwachung</b>	<b>Dosierung</b>
> 100	Alle 2 Wochen	Die wöchentliche Dosierung sollte fortgesetzt werden.
$\geq 75$ bis < 100*	Wöchentlich	Die Dosierungsfrequenz sollte auf 284 mg alle 2 Wochen reduziert werden.
< 75*	Zweimal wöchentlich, bis 3 aufeinander folgende Werte über 75 erreicht werden, dann wöchentliche Überwachung.	Die Dosierung sollte unterbrochen werden, bis 3 aufeinanderfolgende Werte > 100 erreicht worden sind. Bei

<b>Thrombozytenzahl (<math>\times 10^9/l</math>)</b>	<b>Häufigkeit der Überwachung</b>	<b>Dosierung</b>
		Wiederaufnahme der Behandlung sollte die Dosierungs frequenz auf 284 mg alle 2 Wochen reduziert werden.
< 50‡‡	Zweimal wöchentlich, bis 3 aufeinander folgende Werte über 75 erreicht werden, dann wöchentliche Überwachung. Bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren für Blutungen sollte eine häufigere Überwachung in Erwägung gezogen werden.	Die Dosierung sollte unterbrochen werden, bis 3 aufeinanderfolgende Werte > 100 erreicht worden sind. Bei Wiederaufnahme der Behandlung sollte die Dosierungs frequenz auf 284 mg alle 2 Wochen reduziert werden. Bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren für Blutungen sollte die Gabe von Corticosteroiden in Erwägung gezogen werden.
< 25†	Täglich, bis 2 aufeinander folgende Werte über 25 erreicht werden. Dann Überwachung zweimal wöchentlich, bis 3 aufeinander folgende Werte über 75 erreicht werden. Anschließend wöchentliche Überwachung bis zur Stabilisierung.	Behandlung sollte abgebrochen werden. Gabe von Corticosteroiden wird empfohlen.

\* Wenn der nachfolgende Test das anfängliche Testergebnis bestätigt, sollten die Überwachungsfrequenz und die Dosierung wie in der Tabelle empfohlen angepasst werden.

‡ Weitere Risikofaktoren für Blutungen sind Alter > 60 Jahre, Einnahme von Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern und/oder schwere Blutungsereignisse in der Vorgesichte.

† Sofern Corticosteroide nicht kontraindiziert sind, wird eine Glucocorticoidtherapie dringend empfohlen, um den Thrombozytenrückgang umzukehren. Patienten, die die Therapie mit Inotersen aufgrund von Thrombozytenzahlen unter  $25 \times 10^9/l$  abbrechen, sollten die Therapie nicht wieder aufnehmen.

#### *Versäumte Dosis*

Wenn eine Dosis Inotersen versäumt wird, sollte die nächste Dosis so bald wie möglich angewendet werden, es sei denn, die nächste Dosis ist innerhalb von zwei Tagen geplant. In diesem Fall sollte die versäumte Dosis übersprungen und die nächste Dosis wie geplant angewendet werden.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Inotersen sollte nicht bei Patienten angewendet werden, deren Protein-Kreatinin-Quotient im Urin (UPCR)  $\geq 113 \text{ mg}/\text{mmol}$  (1 g/g) ist oder deren geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)  $< 45 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$  beträgt (siehe Abschnitt 4.3).

Wegen des Risikos einer Glomerulonephritis und eines möglichen Rückgangs der Nierenfunktion sollten UPCR und eGFR während der Behandlung mit Inotersen überwacht werden (siehe

Abschnitt 4.4). Wird eine akute Glomerulonephritis bestätigt, sollte eine dauerhafte Einstellung der Behandlung in Betracht gezogen werden.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Inotersen darf nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Patienten mit Lebertransplantation*

Inotersen wurde nicht bei Patienten untersucht, die sich einer Lebertransplantation unterziehen. Es wird daher empfohlen, bei Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen, Inotersen abzusetzen.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Inotersen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung. Jede Fertigspritze ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Die erste vom Patienten oder der Pflegeperson angewendete Injektion sollte unter Anleitung von entsprechend qualifiziertem medizinischen Fachpersonal durchgeführt werden. Patienten und/oder Pflegepersonen sollten in der subkutanen Anwendung von Tegsedi geschult werden.

Injectionsstellen sind Abdomen, Oberschenkelbereich oder der äußere Bereich des Oberarms. Es ist wichtig, die Injectionsstellen zu wechseln. Injektionen in den Oberarm sollten von einer anderen Person verabreicht werden. Injektionen an der Taille und anderen Stellen, an denen Druck oder Reibung durch die Kleidung auftreten können, sollten vermieden werden. Tegsedi sollte nicht in erkrankte oder verletzte Hautbereiche injiziert werden. Auch Tätowierungen und Narben sollten als Injectionsstelle vermieden werden.

Die Fertigspritze sollte vor der Injektion Raumtemperatur erreicht haben. Sie sollte mindestens 30 Minuten vor Anwendung aus dem Kühlschrank genommen werden. Andere Erwärmungsmethoden dürfen nicht angewendet werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Thrombozytenzahl  $< 100 \times 10^9/l$  vor der Behandlung.

Protein-Kreatinin-Quotient im Urin (UPCR)  $\geq 113 \text{ mg}/\text{mmol} (1 \text{ g/g})$  vor der Behandlung.

Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)  $< 45 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ .

Schwere Leberfunktionsstörung.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Thrombozytopenie

Die Anwendung von Inotersen ist mit einer Verringerung der Thrombozytenzahl verbunden, was jederzeit während der Behandlung zu einer Thrombozytopenie führen kann (siehe Abschnitt 4.8). Die Thrombozytenzahl sollte während des gesamten Behandlungszeitraums mit Inotersen alle 2 Wochen und nach Beendigung der Behandlung 8 Wochen lang überwacht werden. Empfehlungen zur

Anpassung der Überwachungsfrequenz und Dosierung von Inotersen sind in Tabelle 1 aufgeführt (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten sollten angewiesen werden, sich sofort an ihren Arzt zu wenden, wenn sie Anzeichen von ungewöhnlichen oder anhaltenden Blutungen (z. B. Petechien, spontane Blutergüsse, subkonjunktivale Blutungen, Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Blut im Urin oder Stuhl, Blutungen im Augenweiß), Nackensteifigkeit oder ungewöhnlich starke Kopfschmerzen feststellen, denn diese Symptome können durch Hirnblutungen hervorgerufen werden.

Bei älteren Patienten, bei Patienten, die Antithrombotika, Thrombozytenaggregationshemmer oder Arzneimittel, die die Thrombozytentanzahl senken können, einnehmen, und bei Patienten mit schweren Blutungsereignissen in der Vorgeschichte ist besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

#### Glomerulonephritis/Rückgang der Nierenfunktion

Glomerulonephritis ist bei Patienten aufgetreten, die mit Inotersen behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Auch bei einer Reihe von Patienten ohne Anzeichen einer Glomerulonephritis wurde ein Rückgang der Nierenfunktion beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

UPCR und eGFR sollten alle 3 Monate oder, falls klinisch indiziert, auch häufiger überwacht werden, wenn die Vorgeschichte einer chronischen Nierenerkrankung und/oder Nierenamyloidose besteht. Nach Beendigung der Behandlung sollten UPCR und eGFR 8 Wochen lang überwacht werden. Patienten, die auch bei wiederholten Tests einen UPCR-Wert  $\geq$  dem Doppelten der Normobergrenze aufweisen oder deren eGFR-Wert  $< 60 \text{ ml/min}$  ist, sollten alle 4 Wochen überwacht werden, sofern keine andere Erklärung vorliegt.

Bei einem Rückgang der eGFR  $> 30\%$  sollte – sofern keine andere Erklärung vorliegt – eine Unterbrechung der Inotersen-Dosierung bis zur weiteren Abklärung der Ursache in Betracht gezogen werden.

Im Falle eines durch wiederholte Tests bestätigten UPCR-Wertes  $\geq 2 \text{ g/g}$  (226 mg/mmol) sollte die Inotersen-Gabe unterbrochen werden, während eine weitere Abklärung für akute Glomerulonephritis durchgeführt wird. Inotersen ist dauerhaft abzusetzen, wenn sich der Befund einer akuten Glomerulonephritis bestätigt. Wenn eine Glomerulonephritis ausgeschlossen wurde, kann die Dosierung bei klinischer Indikation und nach einer Verbesserung der Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.3) wieder aufgenommen werden.

Falls die Diagnose einer Glomerulonephritis bestätigt wird, sollte die frühzeitige Einleitung einer immunsuppressiven Therapie in Betracht gezogen werden.

Bei nephrotoxischen Arzneimitteln und anderen potenziell die Nierenfunktion beeinträchtigenden Arzneimitteln ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

#### Vitamin A-Mangel

Aufgrund des Wirkmechanismus wird Inotersen voraussichtlich den Vitamin A- (Retinol) Spiegel im Plasma unter den Normalwert senken (siehe Abschnitt 5.1).

Vor Einleitung der Inotersen-Gabe sollten Plasmakonzentrationen von Vitamin A (Retinol) unterhalb der Normuntergrenze korrigiert worden sein und etwaige okuläre Symptome oder Anzeichen eines Vitamin-A-Mangels abgeklungen sein.

Patienten, die Inotersen erhalten, sollten eine orale Supplementierung von etwa 3 000 IE Vitamin A pro Tag einnehmen, um das potenzielle Risiko einer okulären Toxizität aufgrund von Vitamin A-Mangel zu reduzieren. Eine Überweisung zur ophthalmologischen Beurteilung wird empfohlen, wenn Patienten okuläre Symptome entwickeln, die einem Vitamin A-Mangel entsprechen, wie: vermindertes Nachtsehen oder Nachtblindheit, anhaltend trockene Augen, Augenentzündung, Entzündung oder

Ulzeration der Cornea, verdickte oder perforierte Hornhaut.

Während der ersten 60 Tage der Schwangerschaft können sowohl zu hohe als auch zu niedrige Vitamin A-Spiegel mit einem erhöhten Risiko für fetale Fehlbildungen verbunden sein. Daher muss vor Einleitung der Therapie eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, und Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Wenn eine Frau beabsichtigt schwanger zu werden, sind Inotersen und die Vitamin A-Supplementierung abzusetzen und die Plasma-Vitamin A-Spiegel sollten überwacht werden und sollten sich vor einer Empfängnis wieder normalisiert haben.

Im Falle einer ungeplanten Schwangerschaft ist Inotersen abzusetzen. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Inotersen (siehe Abschnitt 5.2) kann es auch nach Beendigung der Behandlung zu einem Vitamin A-Defizit kommen. Es kann keine Empfehlung gegeben werden, ob die Vitamin A-Supplementierung während des ersten Trimenons einer ungeplanten Schwangerschaft fortgesetzt oder abgebrochen werden soll. Wenn die Vitamin A-Supplementierung fortgesetzt wird, sollte die Tagesdosis 3 000 IE pro Tag nicht überschreiten, da keine Daten vorliegen, die höhere Dosen unterstützen. Danach sollte wegen des erhöhten Risikos eines Vitamin A-Mangels im dritten Trimenon die Vitamin A-Supplementierung mit 3 000 IE pro Tag im zweiten und dritten Trimenon fortgesetzt werden, wenn sich die Plasma-Retinolspiegel noch nicht normalisiert haben.

Es ist nicht bekannt, ob eine Vitamin A-Supplementierung in der Schwangerschaft ausreicht, um einem Vitamin A-Mangel vorzubeugen, wenn die schwangere Frau weiterhin Inotersen erhält. Aufgrund des Wirkmechanismus von Inotersen ist es jedoch unwahrscheinlich, dass sich durch eine Erhöhung der Vitamin A-Supplementierung auf über 3 000 IE pro Tag während der Schwangerschaft die Plasmaretinolspiegel korrigieren lassen, und eine solche Gabe kann für die Mutter und den Fetus schädlich sein.

#### Überwachung der Leberwerte und arzneimittelinduzierter Leberschaden

Bei Patienten, die mit Inotersen behandelt werden, kommt es häufig zu erhöhten Transaminasenwerten. Es wurde auch über schwerwiegende Fälle von arzneimittelinduziertem Leberschaden (*drug-induced liver injury*, DILI) berichtet, darunter auch Fälle mit verzögertem Auftreten (bis zu 1 Jahr). Vor Beginn der Behandlung mit Inotersen muss die Leberfunktion untersucht werden. Die Leberenzyme sollten 4 Monate nach Beginn der Behandlung mit Inotersen und danach jährlich oder, falls klinisch indiziert, auch häufiger gemessen werden. Bei Patienten, die über Symptome berichten, welche auf einen Leberschaden hindeuten können, wie z. B. Ermüdung, Anorexie, Beschwerden im rechten Oberbauch, dunkler Urin oder Gelbsucht, muss umgehend, vorzugsweise innerhalb von 72 Stunden, eine klinische Untersuchung durchgeführt und die Leberfunktionswerte müssen überprüft werden. Bis die klinische Untersuchung und die Überprüfung der Leberfunktionswerte abgeschlossen sind, ist eine Unterbrechung der Behandlung in Erwägung zu ziehen. Falls bei einem Patienten der Verdacht auf einen durch Inotersen induzierten Leberschaden besteht, muss Inotersen dauerhaft abgesetzt werden.

Inotersen darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

#### Abstoßung eines Lebertransplantats

In den klinischen Studien wurde Inotersen nicht bei Patienten beurteilt, die sich einer Lebertransplantation unterzogen (Abschnitt 4.2). Bei den mit Inotersen behandelten Patienten sind Fälle von Abstoßung des Lebertransplantats berichtet worden. Während der Behandlung mit Inotersen sollten lebertransplantierte Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Transplantatabstoßung überwacht werden. Bei diesen Patienten sollten monatliche Leberfunktionstests durchgeführt werden. Für Patienten, bei denen sich eine Abstoßung des Lebertransplantats entwickelt, sollte der Abbruch der Inotersen-Therapie in Betracht gezogen werden.

## Vorsichtsmaßnahmen vor Einleitung der Inotersen-Therapie

Vor der Behandlung mit Tegsedī sollten die Thrombozytenzahl, die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), der Protein-Kreatinin-Quotient im Urin (UPCR), die hepatischen Enzyme und Vitamin-A-Spiegel gemessen und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Bei einigen Patienten kann es nach der Einleitung von Inotersen zu vorübergehenden Erhöhungen der Werte für C-reaktives Protein (CRP) und Thrombozyten kommen. Diese Reaktionen gehen in der Regel nach einigen Behandlungstagen spontan zurück.

## Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 1,5 ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Vorsicht ist geboten bei antithrombotischen Arzneimitteln, Thrombozytenaggregationshemmern und Arzneimitteln, die die Thrombozytenzahl senken können, beispielsweise Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Warfarin, Heparin, niedermolekularen Heparinen, Faktor-Xa-Inhibitoren wie Rivaroxaban und Apixaban und Thrombin-Inhibitoren wie Dabigatran (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Vorsicht ist geboten bei begleitend angewendeten nephrotoxischen Arzneimitteln und anderen Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, wie Sulfonamide, Aldosteronantagonisten, Anilide, natürliche Opiumalkaloide und andere Opioide (siehe Abschnitt 4.4). Es wurde keine systematische Beurteilung der gleichzeitigen Anwendung von Inotersen und potenziell nephrotoxischen Arzneimitteln durchgeführt.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter

Inotersen reduziert den Plasmaspiegel von Vitamin A, das für die normale Entwicklung des Fetus entscheidend ist. Es ist nicht bekannt, ob eine Vitamin A-Supplementierung ausreicht, um das Risiko für den Fetus zu verringern (siehe Abschnitt 4.4). Aus diesem Grund muss eine Schwangerschaft vor Beginn der Inotersen-Therapie ausgeschlossen werden, und Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Inotersen bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Wegen des potenziellen Teratogenitätsrisikos durch unausgeglichene Vitamin A-Spiegel sollte Inotersen während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Inotersen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Inotersen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Inotersen/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Metaboliten von Inotersen in die Milch übergehen (für Details siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/ Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Tegsedī verzichtet werden soll/die Behandlung mit Tegsedī zu unterbrechen ist.

Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

### Fertilität

Über die Auswirkungen von Inotersen auf die menschliche Fertilität liegen keine Informationen vor. Tierexperimentelle Studien haben keinen Einfluss von Inotersen auf die männliche oder weibliche Fertilität gezeigt.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Tegsedi hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Inotersen waren Ereignisse im Zusammenhang mit Reaktionen an der Injektionsstelle (50,9 %). Andere am häufigsten berichtete Nebenwirkungen mit Inotersen waren Übelkeit (31,3 %), Kopfschmerz (23,2 %), Fieber (19,6 %), peripheres Ödem (18,8 %), Schüttelfrost (17,9 %), Erbrechen (15,2 %), Anämie (13,4 %), Thrombozytopenie (13,4 %) und verminderte Thrombozytenzahl (10,7 %).

#### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Tabelle 2 zeigt die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) nach MedDRA-Systemorganklassen. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die UAW nach Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten Reaktionen an erster Stelle stehen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Zusätzlich gilt für die Häufigkeitskategorien der einzelnen UAW die folgende Konvention: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\,000$  bis  $< 1/1\,000$ ); sehr selten ( $< 1/10\,000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 2. Liste der Nebenwirkungen in klinischen Studien und aus Meldungen nach der Markteinführung**

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie Anämie Thrombozytenzahl vermindert	Eosinophilie		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		verminderter Appetit		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz			
Gefäßerkrankungen		Orthostase-syndrom Hypotonie Hämatom		

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen Übelkeit			
Leber- und Gallenerkrankungen		Transaminasen erhöht		Arzneimittel-induzierter Leberschaden
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Pruritus Hautausschlag		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Glomerulonephritis Proteinurie Nierenversagen Akute Nierenschädigung Eingeschränkte Nierenfunktion		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber Schüttelfrost Reaktionen an der Injektionsstelle peripheres Ödem	Grippeartige Erkrankung Periphere Schwellung Verfärbung an der Injektionsstelle		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Kontusion		

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### *Reaktionen an der Injektionsstelle*

Zu den am häufigsten beobachteten Ereignissen gehörten jene im Zusammenhang mit Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen an der Injektionsstelle, Erythem, Juckreiz, Schwellung, Hautausschlag, Verhärtung, Blutergüsse und Blutungen). Diese Ereignisse sind in der Regel entweder selbstlimitierend oder lassen sich symptomatisch behandeln.

##### *Thrombozytopenie*

Inotersen ist mit einer Verringerung der Thrombozytentanzahl verbunden, was zu einer Thrombozytopenie führen kann. In der Phase-3-Studie NEURO-TTR wurde bei 54 % der mit Inotersen behandelten Patienten und bei 13 % der Placebo-Patienten eine Reduktion der Thrombozytentanzahl unter den Normalwert ( $140 \times 10^9/l$ ) beobachtet; bei 23 % der mit Inotersen behandelten Patienten und 2 % der Patienten, die Placebo erhielten, wurden Reduktionen auf Werte unter  $100 \times 10^9/l$  beobachtet. Bei 10,7 % der mit Inotersen behandelten Patienten wurden bestätigte Thrombozytentazahlen  $< 75 \times 10^9/l$  beobachtet. Drei (3 %) Patienten entwickelten Thrombozytentazahlen  $< 25 \times 10^9/l$ ; bei einem dieser Patienten trat eine tödliche intrakraniale Blutung auf. Patienten sollten während der Behandlung mit Inotersen auf Thrombozytopenie überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

##### *Immunogenität*

In der pivotalen Phase-2/3-Studie war bei 30,4 % der mit Inotersen behandelten Patienten nach 15 Monaten Behandlung der Test für Anti-Drug-Antikörper positiv. Die Entwicklung von Anti-Drug-Antikörpern gegen Inotersen war durch einen späten Einsetzen (Einsetzen median nach > 200 Tagen) und einen niedrigen Titer (medianer Peak-Titer von 284 in der pivotalen Studie) gekennzeichnet. Bei Vorhandensein von Anti-Drug-Antikörpern wurde keine Auswirkung auf die pharmakokinetischen

Eigenschaften (maximale Plasmakonzentration ( $C_{\max}$ ), Fläche unter der Kurve (AUC) oder Halbwertszeit) und die Wirksamkeit von Inotersen beobachtet, jedoch zeigten Patienten mit Anti-Drug-Antikörpern mehr Reaktionen an der Injektionsstelle.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Im Falle einer Überdosierung sollten eine unterstützende medizinische Versorgung einschließlich einer Beratung durch medizinisches Fachpersonal und eine engmaschige Beobachtung des klinischen Status des Patienten gewährleistet sein.

Die Thrombozyten- und Nierenfunktionstests sollten regelmäßig überwacht werden.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem, ATC-Code: N07XX15

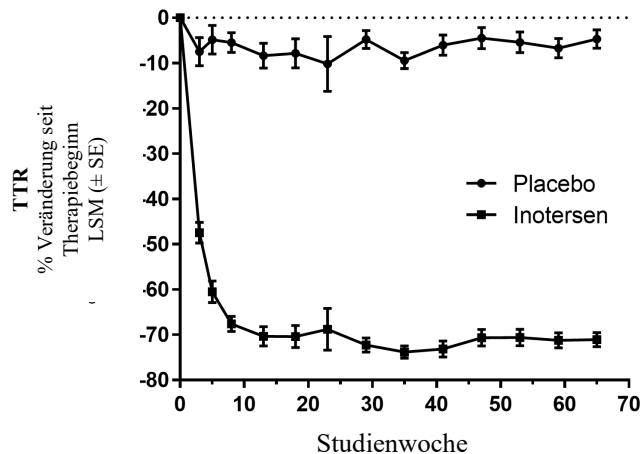
#### Wirkmechanismus

Inotersen ist ein 2'-O-2-Methoxyethyl (2'-MOE) Phosphorthioat-Antisense-Oligonukleotid (ASO), das beim Menschen die Transthyretin- (TTR) Produktion hemmt. Die selektive Bindung von Inotersen an die TTR-Messenger-RNA (mRNA) bewirkt den Abbau sowohl der mutierten als auch der wildtypischen (normalen) TTR-mRNA. Dadurch wird die Synthese von TTR-Protein in der Leber verhindert, was zu einer signifikanten Verringerung der Menge an mutiertem und wildtypischem TTR-Protein führt, das von der Leber in den Blutkreislauf ausgeschieden wird.

TTR ist ein Trägerprotein für das Retinol bindende Protein 4 (RBP4), das der Hauptträger von Vitamin A (Retinol) ist. Daher wird erwartet, dass die Reduktion des Plasma-TTR zu einer Reduktion des Plasma-Retinolspiegels unter die Normuntergrenze führt.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

In der pivotalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-2/3-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von ISIS 420915 bei Patienten mit familiärer Amyloid-Polyneuropathie (NEURO-TTR-Studie) wurde im Inotersen-Behandlungsarm während der 15-monatigen Behandlungszeit eine robuste Reduktion der Konzentrationen des zirkulierenden TTR beobachtet. Die mittleren prozentualen Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert des Serum-TTR lagen dabei von Woche 13 bis Woche 65 zwischen 68,41 % und 74,03 % (Medianbereich: 74,64 % bis 78,98 %) (Abbildung 1). Im Placebo-Arm sank die mittlere TTR-Konzentration im Serum in Woche 3 um 8,50 % und blieb dann während des gesamten Behandlungszeitraums ziemlich konstant.



Transthyretin (TTR)

Kleinquadrat-Mittelwerte (Least Squares Mean - LSM)

Standardfehler (Standard Error - SE)

**Abbildung 1 Prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert des Serum-TTR im Zeitverlauf**

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte NEURO-TTR-Studie umfasste 172 behandelte Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN). Die Erkrankung hATTR-PN wird in 3 Stadien eingeteilt: i) Patienten im Stadium 1 benötigen keine Hilfe beim Gehen, ii) Patienten im Stadium 2 benötigen Hilfe beim Gehen und iii) Patienten im Stadium 3 sind an den Rollstuhl gebunden. Probanden mit hATTR-PN im Stadium 1 und 2 und einem Neuropathy Impairment Score (NIS)  $\geq 10$  und  $\leq 130$  wurden in die pivotale NEURO-TTR-Studie aufgenommen. In der Studie wurde 284 mg Inotersen als eine subkutane Injektion einmal pro Woche über einen Zeitraum von 65 Behandlungswochen beurteilt. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert dem Inotersen- oder Placebo-Arm zugewiesen. Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren die Veränderungen der Scores, die im mNIS+7-Test (modifizierter Neuropathy Impairment Score + 7) (zusammengesetzte Werte) und im QoL-DN-Fragebogen (Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy) (Gesamtergebnis) zwischen Therapiebeginn und Woche 66 erzielt wurden. Die Stratifizierung der Patienten erfolgte nach dem Stadium der Erkrankung (Stadium 1 versus Stadium 2), nach der TTR-Mutation (V30M versus Nicht-V30M) und nach vorheriger Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal (ja versus nein). Die demographischen Daten und Krankheitsmerkmale zu Therapiebeginn sind in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3. Demographische Daten zu Therapiebeginn**

	Placebo (N = 60)	Inotersen (N = 112)
Alter (Jahre), Mittel (SD)	59,5 (14,05)	59,0 (12,53)
Alter 65 Jahre und älter, n (%)	26 (43,3)	48 (42,9)
Männlich, n (%)	41 (68,3)	77 (68,8)
mNIS+7, Mittel (SD)	74,75 (39,003)	79,16 (36,958)
Norfolk QoL-DN, Mittel (SD)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Krankheitsstadium, n (%)		
Stadium 1	42 (70,0)	74 (66,1)
Stadium 2	18 (30,0)	38 (33,9)
V30M TTR-Mutation <sup>1</sup> , n (%)		
Ja	33 (55,0)	56 (50,0)
Nein	27 (45,0)	56 (50,0)

Vorherige Behandlung mit Tafamidis oder Diflusinal <sup>1</sup> , n (%)		
Ja	36 (60,0)	63 (56,3)
Nein	24 (40,0)	49 (43,8)
hATTR-CM <sup>2</sup> , n (%)	33 (55,0)	75 (66,4)
hATTR-PN-Krankheitsdauer <sup>3</sup> (Monate) Mittel (SD)	64,0 (52,34)	63,9 (53,16)
hATTR-CM-Krankheitsdauer <sup>3</sup> (Monate) Mittel (SD)	34,1 (29,33)	44,7 (58,00)

<sup>1</sup> Basierend auf klinischer Datenbank

<sup>2</sup> Definiert als alle Patienten mit der Diagnose einer hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (hATTR-CM) bei Studieneintritt oder einer linksventrikulären Wanddicke > 1,3 cm im Echokardiogramm ohne bekannte persistierende Hypertonie in der Vorgesichte.

<sup>3</sup> Dauer vom Einsetzen der Symptome bis zum Datum der Einwilligungserklärung modifizierter Neuropathy Impairment Score (mNIS)

Lebensqualität – Diabetische Neuropathie (Quality of Life-Diabetic Neuropathy - QoL-DN)

hereditäre Transthyretin-Amyloidose-Polyneuropathie (hATTR-PN)

Standardabweichung (SD)

Die Veränderungen beider primärer Endpunkte (mNIS+7 und Norfolk QoL-DN) gegenüber dem Ausgangswert zeigten in der Woche 66 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Inotersen-Behandlung (Tabelle 4). Die Ergebnisse für mehrere Krankheitsmerkmale [TTR-Mutation (V30M, Nicht-V30M)], Krankheitsstadium (Stadium 1, Stadium 2), vorherige Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal (ja, nein), Vorliegen von hATTR-CM (ja, nein) in Woche 66 zeigten hinsichtlich des zusammengesetzten mNIS+7-Scores einen statistisch signifikanten Nutzen in allen Untergruppen, und hinsichtlich des Norfolk QoL-DN-Gesamt-Scores in allen bis auf eine dieser Untergruppen (CM-Echo-Set; p = 0,067), (Tabelle 5). Darüber hinaus entsprachen die Ergebnisse für die Komponenten von mNIS+7 und die Bereiche des Norfolk QoL-DN Gesamt-Scores der primären Endpunktanalyse und zeigten Vorteile bei motorischen, sensorischen und autonomen Neuropathien (Abbildung 2).

**Tabelle 4. Analyse der primären Endpunkte für mNIS+7 und Norfolk QoL-DN**

	mNIS+7		Norfolk-QOL-DN	
	Placebo (N = 60)	Inotersen (N = 112)	Placebo (N = 60)	Inotersen (N = 112)
Ausgangswert				
n	60	112	59	111
Mittel (SD)	74,75 (39,003)	79,165 (36,958)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Veränderung in Woche 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 % Konfidenzintervall	19,11, 31,75	15,85, 15,24	7,38, 18,51	0,11, 8,64
LSM-Differenz (Tegsedi – Placebo)		-14,89		-8,56
95 % Konfidenzintervall		-22,55, -7,22		-15,42, -1,71
p-Wert		< 0,001		0,015

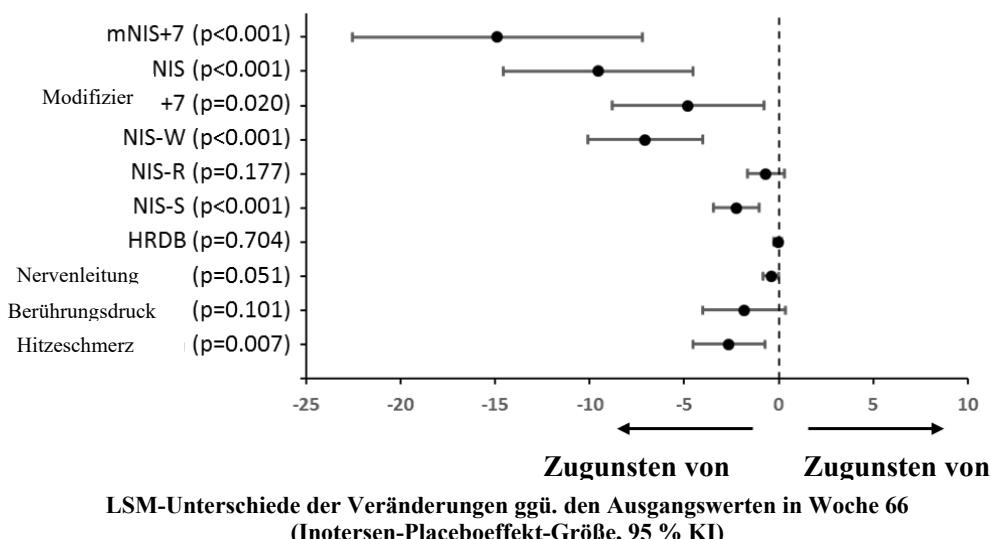
Lebensqualität – Diabetische Neuropathie (Quality of Life-Diabetic Neuropathy - QoL)

Standardabweichung (SD)

Kleinstquadrat-Mittelwerte (Least Squares Mean - LSM)

**Tabelle 5. Untergruppen-Analyse von mNIS+7 und Norfolk QoL-DN**

Untergruppe	mNIS+7			Norfolk QoL-DN			
	n (Placebo, Inotersen)	Veränderung seit Therapiebeginn (Inotersen – Placebo)	LSM- Unterschied (SE)	P-Wert	n (Placebo, Inotersen)	Veränderung seit Therapiebeginn (Inotersen – Placebo)	LSM- Unterschied (SE)
Woche 66							
V30M	32, 58	13,52 (3,795)	p < 0,001	32, 58	-8,14 (3,998)	p = 0,042	
Nicht-V30	28, 54	19,06 (5,334)	p < 0,001	27, 53	-9,87 (4,666)	p = 0,034	
Krankheitsstadium I	39, 74	-12,13 (3,838)	p = 0,002	38, 73	-8,44 (3,706)	p = 0,023	
Krankheitsstadium II	21, 38	-24,79 (5,601)	p < 0,001	21, 38	-11,23 (5,271)	p = 0,033	
Früherer Einsatz von Stabilisatoren	33, 61	-18,04 (4,591)	p < 0,001	32, 60	-9,26 (4,060)	p = 0,022	
Nicht vorbehandelt	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	
Nicht-CM-Echo-Set	27, 37	-18,79 (5,197)	p < 0,001	26, 36	-11,67 (4,213)	p = 0,006	



Kleinstquadrat-Mittelwerte (Least Squares Mean - LSM)

Lebensqualität – Diabetische Neuropathie (Quality of Life-Diabetic Neuropathy - QoL)

modifizierter Neuropathy Impairment Score (mNIS)

NIS-W – Subscore für Schwäche

NIS-R – Subscore für Muskeldehnungsreflex

NIS-S – Subscore für klinische Empfindungsstörung

Herzfrequenz bei tiefer Atmung (HRDB)

**Abbildung 2 Unterschiede in den Kleinstquadrat-Mittelwerten (LSM) der Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich mNIS+7 und Komponenten**

Eine Responder-Analyse von mNIS+7 mit Schwellenwerten zwischen 0 Punkten und 30 Punkten Anstieg gegenüber dem Ausgangswert (unter Verwendung des Sicherheits-Sets) ergab, dass der Inotersen-Arm bei jedem getesteten Schwellenwert eine etwa zweifach höhere Ansprechrate als der Placebo-Arm hatte, was die Konsistenz des Ansprechens belegt. Ein Responder wurde definiert als ein Proband, der eine Änderung gegenüber dem Ausgangswert zeigte, die kleiner oder gleich dem Schwellenwert war. Probanden, die – aus welchen Gründen auch immer – die Behandlung vorzeitig abbrechen oder für die keine Daten aus der Woche 66 vorliegen, gelten als Nicht-Responder. Die statistische Signifikanz zugunsten von Inotersen wurde an allen Schwellenwerten jenseits einer 0-Punkt-Änderung nachgewiesen.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tegsedi eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in Transthyretin-Amyloidose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Nach subkutaner Anwendung wird Inotersen dosisabhängig rasch in den Körperkreislauf aufgenommen, wobei die mediane Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) von Inotersen typischerweise zwischen 2 bis 4 Stunden liegt.

### Verteilung

Inotersen wird stark an menschliches Plasmaprotein gebunden (> 94 %); dabei ist die gebundene Fraktion unabhängig von der Konzentration. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Inotersen im Steady-State beträgt 293 l bei Patienten mit hATTR. Das hohe Verteilungsvolumen deutet darauf hin, dass Inotersen nach subkutaner Anwendung umfassend im Gewebe verteilt wird.

### Biotransformation

Inotersen ist kein Substrat für den CYP450-Stoffwechsel und wird im Gewebe durch Endonukleasen zu kürzeren inaktiven Oligonukleotiden metabolisiert, die dann die Substrate für die weitere Verstoffwechselung durch Exonukleasen sind. Die vorherrschende zirkulierende Komponente ist unverändertes Inotersen.

### Elimination

Die Elimination von Inotersen umfasst sowohl die Metabolisierung im Gewebe als auch die Ausscheidung im Urin. Sowohl Inotersen als auch seine kürzeren Oligonukleotid-Metaboliten werden im menschlichen Urin ausgeschieden. Weniger als 1 % des Wirkstoffs finden sich innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung im Urin wieder. Nach subkutaner Anwendung beträgt die Eliminationshalbwertszeit für Inotersen etwa 1 Monat.

### Besondere Patientengruppen

Wie die Populations-PK-Analyse gezeigt hat, haben Alter, Körpergewicht, Geschlecht oder ethnische Zugehörigkeit keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Inotersen-Exposition. In einigen Fällen waren definitive Beurteilungen nur begrenzt möglich, da die Kovariaten durch die insgesamt niedrigen Zahlen begrenzt waren.

### Ältere Patienten

Zwischen anderen erwachsenen und älteren Patienten wurden insgesamt keine Unterschiede in der Pharmakokinetik beobachtet.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Eine populationspharmakokinetische Analyse deutet darauf hin, dass eine leicht oder mäßig eingeschränkte Nierenfunktion keinen klinisch relevanten Einfluss auf die systemische Exposition von Inotersen hat. Zu Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen liegen keine Daten vor.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Die Pharmakokinetik von Inotersen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurde nicht untersucht. Inotersen wird nicht primär in der Leber verstoffwechselt, es ist kein Substrat für die CYP450-Oxidation und wird weitgehend durch Nukleaseen in allen Geweben seiner Verteilung metabolisiert. Daher dürfte die Pharmakokinetik bei leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion nicht verändert sein.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

### Toxikologie

In Studien zur chronischen Toxizität bei Mäusen, Ratten und Affen wurde ein Rückgang der Thrombozytenzahl bei Konzentrationen beobachtet, die dem 1,4- bis 2,2-Fachen der AUC beim Menschen bei der empfohlenen therapeutischen Inotersen-Dosis entsprachen. Starke Thrombozytenrückgänge in Verbindung mit vermehrten Blutungen oder Blutergüssen wurden bei einzelnen Affen beobachtet. Mit dem Abbruch der Behandlung normalisierte sich die Thrombozytenzahl wieder, sank jedoch bei Wiederaufnahme der Inotersen-Gabe auf noch niedrigere Werte ab. Dies deutet auf einen immunologieabhängigen Mechanismus hin.

Eine umfangreiche und anhaltende Aufnahme von Inotersen wurde in verschiedenen Zelltypen in mehreren Organen aller getesteten Tierarten beobachtet, darunter Monozyten/Makrophagen, Epithelzellen des proximalen Tubulus der Nieren, Kupffer-Zellen der Leber und histiozytische Zellinfiltrate in Lymphknoten und Injektionsstellen. Bei Konzentrationen, die dem 13,4-Fachen der AUC beim Menschen bei der empfohlenen therapeutischen Inotersen-Dosis entsprachen, war die Akkumulation von Inotersen in den Nieren bei Ratten mit einer Proteinurie assoziiert. Darüber hinaus wurde bei Mäusen und Ratten ein reduziertes Thymusgewicht aufgrund einer Lymphozytendepletion beobachtet. Bei Affen wurde in mehreren Organen eine perivaskuläre Zellinfiltration durch lymphohistiozytische Zellen festgestellt. Diese proinflammatorischen Organveränderungen wurden bei allen getesteten Tierarten bei Konzentrationen beobachtet, die dem 1,4- bis 6,6-Fachen der AUC beim Menschen bei der empfohlenen therapeutischen Dosis entsprachen, und gingen mit erhöhten Werten verschiedener Plasmazytokine/Chemokine einher.

### Genotoxizität/Karzinogenität

Inotersen zeigte *in vitro* und *in vivo* kein genotoxisches Potenzial und war in transgenen rasH2-Mäusen nicht krebserregend.

Die subkutane Verabreichung von Inotersen an Sprague-Dawley-Ratten über bis zu 94 Wochen in Dosen von 0,5 mg, 2 mg und 6 mg/kg/Woche führte zu einer dosisabhängigen Inzidenz von pleomorphen subkutanen Fibrosarkomen und subkutanen Fibrosarkomen (vom monomorphen Typ) bei 2 mg und 6 mg/kg/Woche an der Injektionsstelle oder im Bereich der Injektionsstelle. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen wird als gering eingeschätzt.

### Reproduktionstoxikologie

Inotersen zeigte bei etwa dem 3-Fachen der maximal empfohlenen menschlichen Äquivalentdosis keine Auswirkungen auf die Fertilität, die embryo-fetale oder die postnatale Entwicklung bei Mäusen und Kaninchen. Die Abgabe von Inotersen in die Milch war bei Mäusen gering. Bei Mäusen und Kaninchen ist Inotersen jedoch nicht pharmakologisch aktiv. Folglich konnten bei diesen Untersuchungen nur Effekte erfasst werden, die mit der Blutchemie von Inotersen zusammenhängen. Auch mit einem mausspezifischen Inotersen-Analogon, das mit einer Hemmung der TTR-mRNA-

Expression von ~60 % (individuelle Reduktion im Bereich von bis zu 90 %) assoziiert war, wurde bei Mäusen keine Wirkung auf die embryonale Entwicklung beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Wasser für Injektionszwecke  
Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung)  
Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre.

Tegsedi kann bis zu 6 Wochen ungekühlt bei einer Temperatur unter 30 °C gelagert werden.  
Das Arzneimittel muss entsorgt werden, wenn es nicht innerhalb von 6 Wochen verwendet wird.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

1,5 ml Lösung in einer Fertigspritze aus klarem Typ-1-Glas.

Schale mit Abreißfolie.

Packungen mit 1 oder 4 Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Tegsedi muss vor der Anwendung optisch überprüft werden. Die Lösung muss klar und farblos bis schwach gelb sein. Wenn die Lösung trüb ist oder sichtbare Partikel enthält, darf der Inhalt nicht injiziert werden.

Jede Fertigspritze darf nur einmal verwendet werden und muss anschließend in einer Entsorgungsbox entsorgt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. Juli 2018  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. März 2023

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE  
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND  
DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG  
FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND  
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Einführung von Tegsed i in den einzelnen Mitgliedsstaaten (MS) muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) mit der zuständigen nationalen Behörde (NCA) über Inhalt und Format des Schulungsmaterials, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verbreitungsmodalitäten und aller weiteren Aspekte des Programms einigen.

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem MS, in dem Tegsed i vermarktet wird, alle Patienten, die das Arzneimittel voraussichtlich erhalten, mit einer Patienten-Informationskarte (Brieftaschenformat) ausgestattet werden, um die wichtigen identifizierten Risiken einer Thrombozytopenie, einer Glomerulonephritis, einer Hepatotoxizität, das wichtige potenzielle Risiko einer okulären Toxizität

aufgrund von Vitamin A-Mangel, die Abstoßung eines Lebertransplantats zu verhindern und/oder zu minimieren und die Patienten daran zu erinnern:

- die Karte während der Behandlung und bis zu 8 Wochen nach Behandlungsabbruch immer bei sich zu tragen;
- die Liste der Anzeichen und Symptome von Thrombozytopenie, Glomerulonephritis, Hepatotoxizität, okulärer Toxizität aufgrund von Vitamin A-Mangel und der Abstoßung eines Lebertransplantats zu beachten, wobei darauf hinzuweisen ist, dass diese schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein können; die Patienten sind anzuweisen, sich sofort an ihren Arzt zu wenden oder die Notaufnahme aufzusuchen, wenn solche Anzeichen und Symptome auftreten;
- alle Blut- oder Urintests nach Absprache mit dem Arzt durchführen zu lassen;
- bei jedem Arztbesuch eine Liste aller anderen von ihnen angewendeten/eingenommenen Arzneimittel mitzuführen.

Neben der Aufforderung, die Kontaktdaten des Arztes des Patienten einzutragen, und einer Aufforderung zur Meldung, sollte die Patientenkarte auch die folgenden an medizinisches Fachpersonal gerichteten Angaben enthalten:

- den Hinweis, dass der Patient Tegsedti anwendet, die Indikation und die wichtigsten Sicherheitsbedenken;
- den Hinweis, dass bei dem Patienten aufgrund des Risikos von Thrombozytopenie und Glomerulonephritis die Thrombozytenzahl während des gesamten Behandlungszeitraums mit Inotersen mindestens alle 2 Wochen und der Protein-Kreatinin-Quotient im Urin sowie die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate mindestens alle 3 Monate oder, falls klinisch indiziert, auch häufiger überwacht werden sollten, wenn die Vorgeschichte einer chronischen Nierenerkrankung und/oder Nierenamyloidose besteht;
- den Hinweis, dass bei einem Absinken der Thrombozytenzahl unter  $25 \times 10^9/l$  die Tegsedti-Behandlung dauerhaft abgebrochen werden soll und eine Corticosteroid-Therapie empfohlen wird;
- den Hinweis, dass nach einem Abbruch der Behandlung die Thrombozytenzahl, der UPCR und die eGFR 8 Wochen lang überwacht werden sollten;
- den Hinweis, dass bei einer bestätigten Glomerulonephritis die Tegsedti-Behandlung dauerhaft abgebrochen werden soll und eine frühzeitige Einleitung einer immunsuppressiven Therapie in Betracht gezogen werden sollte;
- den Hinweis, dass Tegsedti bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert ist. Die Leberfunktion muss überprüft werden, bevor die Behandlung mit Tegsedti begonnen wird. Bei Patienten, die über Symptome berichten, welche auf einen Leberschaden hindeuten können, muss umgehend, vorzugsweise innerhalb von 72 Stunden, eine klinische Untersuchung durchgeführt und die Leberfunktionswerte müssen überprüft werden. Bis die klinische Untersuchung und die Überprüfung der Leberfunktionswerte abgeschlossen sind, ist eine Unterbrechung der Behandlung in Erwägung zu ziehen;
- den Hinweis, dass Tegsedti dauerhaft abgesetzt werden muss, wenn ein arzneimittelinduzierter Leberschaden vorliegt;
- den Hinweis, dass die Leberenzyme 4 Monate nach Beginn der Behandlung mit Tegsedti und danach jährlich oder, falls klinisch indiziert, auch häufiger gemessen werden sollten, um Leberfunktionsstörungen festzustellen. Während der Behandlung mit Tegsedti sollten lebertransplantierte Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Transplantatabstoßung überwacht werden. Bei diesen Patienten sollten monatliche Leberfunktionstests durchgeführt werden;
- den Hinweis, dass eine Überweisung zur ophthalmologischen Beurteilung empfohlen wird, wenn Patienten okuläre Symptome entwickeln, die einem Vitamin-A-Mangel entsprechen;
- den Hinweis, dass für Patienten, bei denen sich unter der Behandlung eine Abstoßung des Lebertransplantats entwickelt, ein Abbruch der Tegsedti-Therapie in Betracht gezogen werden sollte.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tegsedi 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Inotersen

**2. WIRKSTOFF(E)**

Ein ml enthält 189 mg Inotersen (als Inotersen-Natrium).  
Jede Fertigspritze enthält 284 mg Inotersen (als Inotersen-Natrium) in 1,5 ml Lösung.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung  
1 Fertigspritze  
4 Fertigspritzen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Subkutane Anwendung  
Nur zur einmaligen Anwendung  
Hier anheben und zum Öffnen ziehen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank aufbewahren. Nicht einfrieren.

Kann nach der Abgabe an den Patienten 6 Wochen lang unter 30 °C gelagert werden. Muss entsorgt werden, wenn es in dieser Zeit nicht verwendet wird.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Tegsedi

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL - VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN  
SCHALE MIT ABREISSFOLIE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tegsedi 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Inotersen

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Akcea Therapeutics

**3. VERFALLDATUM**

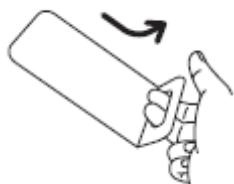
Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

Subkutane Anwendung



1. Biegen und umknicken



2. Zum Öffnen ziehen

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FERTIGSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Tegsedi 284 mg Injektion  
Inotersen  
s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1,5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **Tegsedi 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze**

Inotersen

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Tegsedi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tegsedi beachten?
3. Wie ist Tegsedi anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tegsedi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Tegsedi und wofür wird es angewendet?**

Tegsedi enthält den Wirkstoff Inotersen. Es wird zur Behandlung von Erwachsenen mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose angewendet. Die hereditäre Transthyretin-Amyloidose ist eine erbliche Erkrankung, bei der sich kleine Fasern des Proteins Transthyretin in den Organen des Körpers ansammeln, sodass diese nicht mehr richtig funktionieren. Tegsedi wird angewendet, wenn die Krankheit Symptome einer Polyneuropathie (Nervenschädigung) verursacht.

Inotersen ist ein so genannter Antisense-Oligonukleotid-Inhibitor. Er vermindert die Produktion von Transthyretin in der Leber und senkt so das Risiko, dass sich Transthyretinfasern in den Körperorganen ablagern und Symptome verursachen.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tegsedi beachten?**

##### **Tegsedi darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Inotersen oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn durch Tests nachgewiesen ist, dass Sie eine deutlich verringerte Anzahl an Blutplättchen haben. Dies sind Zellen in Ihrem Blut, die aneinanderheften können und so die Blutgerinnung ermöglichen.
- wenn Nierenfunktionstests oder Protein im Urin schwere Nierenprobleme anzeigen.
- wenn Sie eine schwere Leberfunktionsstörung haben.

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bevor Sie mit der Behandlung mit Tegsedi beginnen, wird Ihr Arzt Ihre Blutzellen, die Leberfunktion, die Nierenfunktion, den Vitamin-A-Spiegel und den Proteingehalt Ihres Urins messen. Gegebenenfalls wird ein Test vorgenommen, um eine Schwangerschaft auszuschließen. Sofern Ihr Arzt es nicht ausdrücklich angeordnet hat, werden Sie nur dann mit Tegsedi behandelt, wenn alle diese Ergebnisse

auf einem akzeptablen Niveau sind und Ihr Schwangerschaftstest negativ ist. Während der Behandlung wird Ihr Arzt diese Kontrollen regelmäßig wiederholen. Es ist wichtig, dass diese regelmäßigen Blut- und Urinuntersuchungen so lange vorgenommen werden, wie Sie Tegsedi erhalten.

#### Thrombozytopenie

Tegsedi kann die Anzahl der für die Blutgerinnung verantwortlichen Zellen im Blut (Thrombozyten/Blutplättchen) verringern. Dies kann jederzeit während der Behandlung mit Tegsedi zu einer so genannten Thrombozytopenie führen (siehe Abschnitt 4). Wenn Sie nicht genügend Blutplättchen haben, wie bei einer Thrombozytopenie, gerinnt Ihr Blut möglicherweise nicht schnell genug, um eine Blutung zu stoppen. Dies kann zu Blutergüssen und anderen schwerwiegenden Problemen, wie übermäßige Blutungen und innere Blutungen, führen. Ihr Arzt wird vor der Behandlung mit Tegsedi und während des gesamten Behandlungszeitraums regelmäßig Ihre Thrombozytenwerte im Blut untersuchen. Es ist wichtig, dass diese Bluttests regelmäßig vorgenommen werden, solange Sie Tegsedi erhalten, da bei einer geringen Anzahl an Blutplättchen das Risiko von schweren Blutungen besteht. Wenn Sie die Anwendung von Tegsedi abbrechen, sollten Ihre Blutwerte 8 Wochen nach dem Absetzen kontrolliert werden.

Suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf, wenn Sie unerklärliche Blutergüsse oder einen Hautausschlag in Form von kleinen roten Flecken (Petechien), nicht aufhörende, sickernde Blutungen aus Hautschnitten, Zahnfleisch- oder Nasenbluten, Blut im Urin oder Stuhl oder Blutungen im Weißen des Auges haben. Fordern Sie sofortige Hilfe an, wenn Sie Nackensteifigkeit oder ungewöhnliche, starke Kopfschmerzen verspüren, da diese Symptome durch Blutungen im Gehirn verursacht werden können.

#### Glomerulonephritis/Nierenfunktionsstörung

Glomerulonephritis ist eine Erkrankung der Nieren, bei der diese aufgrund von Entzündungen und Nierenschäden nicht richtig arbeiten. Bei einigen mit Inotersen behandelten Patienten ist diese Erkrankung aufgetreten. Symptome einer Glomerulonephritis sind schäumender Urin, rosa oder braun gefärbter Urin, Blut im Urin und weniger Urin als üblich.

Bei einigen der mit Inotersen behandelten Patienten wurde auch ohne Glomerulonephritis ein Rückgang der Nierenfunktion beobachtet.

Ihr Arzt wird Ihre Nierenfunktion vor und während der Behandlung mit Tegsedi regelmäßig überprüfen. Aufgrund des Risikos von Nierenproblemen ist es wichtig, dass diese Bluttests regelmäßig vorgenommen werden, solange Sie Tegsedi erhalten. Wenn Sie die Anwendung von Tegsedi abbrechen, sollte Ihre Nierenfunktion 8 Wochen nach dem Absetzen kontrolliert werden. Falls Sie eine Glomerulonephritis entwickeln, wird Ihr Arzt diese Krankheit behandeln.

#### Vitamin-A-Mangel

Tegsedi kann den Vitamin A (Retinol)-Spiegel in Ihrem Körper verringern. Ihr Arzt wird Ihren Vitamin A-Spiegel messen. Wenn dieser bereits niedrig ist, muss er korrigiert werden, und alle etwaigen Symptome müssen abgeklungen sein, bevor Sie mit Tegsedi behandelt werden. Symptome eines niedrigen Vitamin A-Spiegels sind:

- Trockene Augen, schlechtes Sehen, verschlechtertes Nachtsehen, trübes oder verschwommenes Sehen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn während der Anwendung von Tegsedi Probleme mit Ihrer Sehkraft oder andere Augenprobleme auftreten. Ihr Arzt kann Sie bei Bedarf zur Untersuchung an einen Augenarzt überweisen.

Ihr Arzt wird Sie bitten, während der Behandlung mit Tegsedi täglich ein Vitamin A-Ergänzungsmittel einzunehmen.

Sowohl zu hohe als auch zu niedrige Vitamin A-Werte können die Entwicklung Ihres ungeborenen Kindes beeinträchtigen. Deshalb müssen Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der Behandlung

mit Tegsedī eine Schwangerschaft ausschließen und eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ weiter unten).

Wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden, müssen Sie die Einnahme von Inotersen und die Vitamin A-Ergänzung abbrechen und sicherstellen, dass sich Ihr Vitamin A-Spiegel vor einer Empfängnis wieder normalisiert hat.

Im Falle einer ungeplanten Schwangerschaft müssen Sie die Einnahme von Inotersen abbrechen. Aufgrund der verlängerten Aktivität von Tegsedī kann der niedrige Vitamin A-Spiegel jedoch anhalten. Es ist nicht bekannt, ob die Fortsetzung der Vitamin A-Ergänzung mit 3 000 IE pro Tag im ersten Schwangerschaftsdrittelpunkt für Ihr ungeborenes Kind schädlich ist, diese Dosis sollte jedoch nicht überschritten werden. Weil im dritten Schwangerschaftsdrittelpunkt ein erhöhtes Risiko für einen Vitamin A-Mangel besteht, sollten Sie die Vitamin A-Supplementierung im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittelpunkt wieder fortsetzen, wenn sich Ihr Vitamin A-Spiegel noch nicht normalisiert hat.

#### Leberschaden und Überwachung

Tegsedī kann schwerwiegende Leberprobleme verursachen. Bevor Sie mit der Inotersen-Behandlung beginnen, muss bei Ihnen eine Blutuntersuchung durchgeführt werden, um zu prüfen, ob Ihre Leber ordnungsgemäß arbeitet. Sie werden diese Blutuntersuchungen auch während der Behandlung mit diesem Arzneimittel regelmäßig benötigen. Es ist wichtig, dass Sie diese regelmäßigen Blutuntersuchungen machen lassen, solange Sie mit Tegsedī behandelt werden.

#### Abstoßung eines Lebertransplantats

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Tegsedī bei Ihnen angewendet wird, wenn Sie zuvor ein Lebertransplantat erhalten haben. Bei den mit Tegsedī behandelten Patienten sind Fälle von Abstoßung des Lebertransplantats berichtet worden. Während der Behandlung mit Tegsedī wird Ihr Arzt Sie deswegen regelmäßig kontrollieren.

#### **Kinder und Jugendliche**

Tegsedī soll bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

#### **Anwendung von Tegsedī zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, ob Sie bereits mit einem der folgenden Arzneimittel behandelt werden:

- Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnen oder zur Senkung der Blutplättchenzahl, z. B. Acetylsalicylsäure, Heparin, Warfarin, Clopidogrel, Rivaroxaban und Dabigatran.
- Alle Arzneimittel, die Ihre Nierenfunktion verändern oder die Nieren schädigen können, z. B. Sulfonamide (Antibiotika), Anilide (zur Behandlung von Fieber und Schmerzen), Aldosteron-Antagonisten (Diuretika) und natürliche Opiumalkaloide und andere Opioide (zur Behandlung von Schmerzen).

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

#### Frauen im gebärfähigen Alter

Tegsedī verringert im Körper den Gehalt an Vitamin A, das für die normale Entwicklung des Fetus während der Schwangerschaft wichtig ist. Es ist nicht bekannt, ob eine Vitamin A-Ergänzung das Risiko eines Vitamin A-Mangels, der Ihr ungeborenes Kind schädigen könnte, ausgleichen kann (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ weiter oben). Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden, und eine Schwangerschaft muss ausgeschlossen werden, bevor Sie mit der Behandlung mit Tegsedī beginnen.

### Schwangerschaft

Sie dürfen Tegsedи nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind, es sei denn, Ihr Arzt hat es ausdrücklich angeordnet.

### Stillzeit

Inotersen kann in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, ob Sie mit dem Stillen aufhören oder die Behandlung mit Tegsedи abbrechen sollen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurde nicht gezeigt, dass die Anwendung von Tegsedи die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

### **Tegsedи enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 1,5 ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Tegsedи anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis von Tegsedи beträgt eine Dosis mit 284 mg Inotersen.

Die Anwendung sollte einmal pro Woche erfolgen. Alle nachfolgenden Injektionen sollten einmal wöchentlich am gleichen Wochentag erfolgen.

### Art der Anwendung

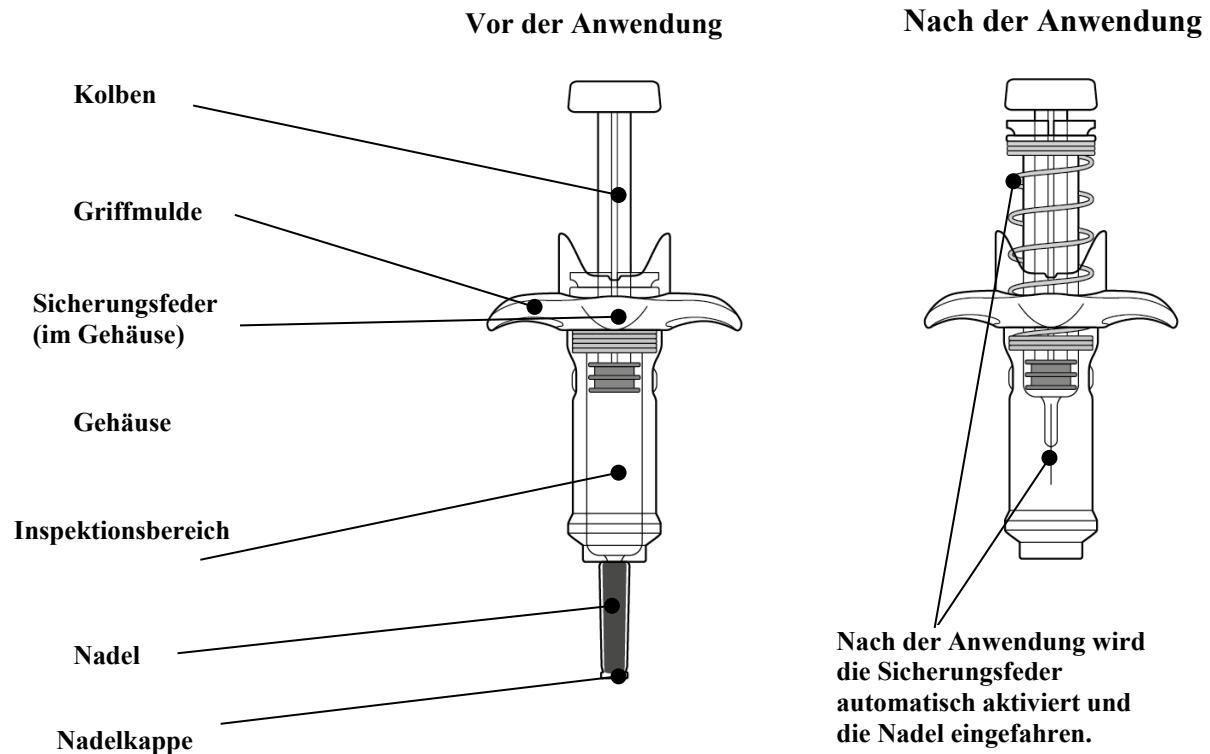
Tegsedи ist nur zur Injektion unter die Haut (subkutane Anwendung) bestimmt.

### Anleitung zur Anwendung

Bevor Sie die Fertigspritze anwenden, muss Ihr Arzt Ihnen oder Ihrer Pflegeperson die richtige Anwendung zeigen. Wenn Sie oder Ihre Pflegeperson Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Lesen Sie die Anleitung zur Anwendung, bevor Sie mit der Anwendung Ihrer Fertigspritze beginnen und jedes Mal, wenn Sie eine neue Verordnung erhalten, denn es könnten neue Informationen darin enthalten sein.

## Bestandteile: Übersicht



Jede Fertigspritze enthält eine Dosis und ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

## WARNHINWEISE

Entfernen Sie die Nadelkappe **erst**, wenn Sie **Schritt 6** dieser Anleitung erreicht haben und bereit sind, Tegsedi zu injizieren.

Geben Sie Ihre Spritze **nicht** an andere Personen weiter und verwenden Sie sie nicht wieder.

Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn sie auf eine harte Fläche gefallen oder beschädigt ist.

Frieren Sie die Fertigspritze **nicht** ein.

Falls einer der oben genannten Fälle eingetreten ist, werfen Sie die Fertigspritze in eine einstichfeste Entsorgungsbox und verwenden Sie eine neue Fertigspritze.

## VORBEREITUNG

### 1. Legen Sie alle Materialien bereit

- 1 Fertigspritze aus dem Kühlschrank
- 1 Alkoholtupfer (nicht mitgeliefert)
- 1 Mulltupfer oder Wattebausch (nicht mitgeliefert)
- 1 einstichfeste Entsorgungsbox (nicht mitgeliefert)

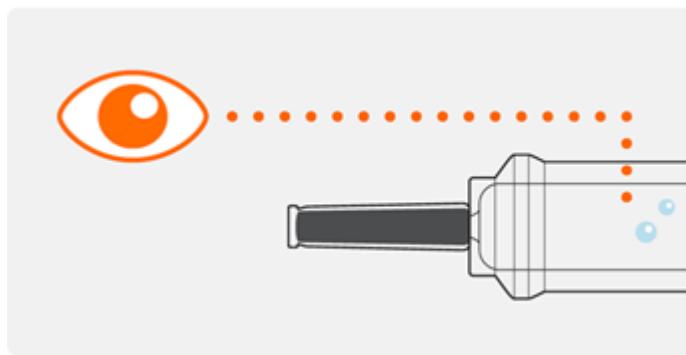
Injizieren sie das Arzneimittel **erst, nachdem** Sie die oben genannten Materialien bereitgelegt haben.

### 2. Bereiten Sie Ihre Fertigspritze zur Anwendung vor

- Nehmen Sie die Plastikschale aus dem Karton und überprüfen Sie das Verfalldatum. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Lassen Sie die Fertigspritze 30 Minuten lang Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) erreichen, bevor Sie sie injizieren. Erwärmen Sie die Fertigspritze **nicht** auf andere Weise. Die Spritze darf zum Beispiel **nicht** in der Mikrowelle, in heißem Wasser oder in der Nähe anderer Wärmequellen erwärmt werden.
- Fassen Sie die Fertigspritze am Gehäuse an und nehmen Sie sie aus der Plastikschale.

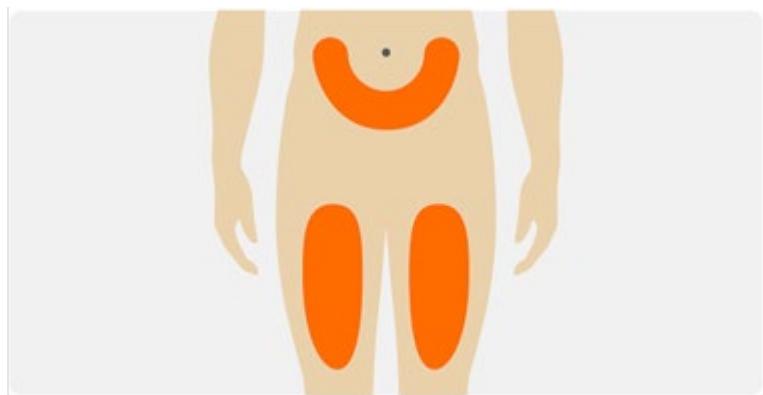
Bewegen Sie **nicht** den Kolben.

### 3. Prüfen Sie das Arzneimittel in der Fertigspritze



Prüfen Sie im Inspektionsbereich, ob die Lösung klar und farblos oder schwach gelb ist. Luftblasen in der Lösung sind normal. Sie müssen nichts dagegen tun. Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn die Lösung trüb aussieht, verfärbt ist oder Partikel enthält. Wenn die Lösung trüb aussieht, verfärbt ist oder Partikel enthält, werfen Sie die Fertigspritze in eine einstichfeste Entsorgungsbox und verwenden Sie eine neue Fertigspritze.

#### 4. Wählen Sie die Injektionsstelle



Wählen Sie eine Injektionsstelle am Bauch oder an der Vorderseite des Oberschenkels.

Wenn Tegsedi von einer Pflegeperson verabreicht wird, kann auch eine Injektionsstelle am äußeren Bereich des Oberarms gewählt werden.

Injizieren Sie **nicht** im Bereich von 3 cm um den Bauchnabel.

Injizieren Sie **nicht** jedes Mal in die gleiche Stelle.

Injizieren Sie **nicht** in verletzte, schmerzempfindliche, gerötete oder verhärtete Hautstellen.

Injizieren Sie **nicht** in Tätowierungen, Narben oder beschädigte Haut.

Injizieren Sie **nicht** durch Kleidung.

#### 5. Reinigen Sie die Injektionsstelle



Waschen Sie Ihre Hände mit Wasser und Seife.

Reinigen Sie die Injektionsstelle in kreisenden Bewegungen mit einem Alkoholtupfer. Lassen Sie die Haut an der Luft trocknen.

Berühren Sie den gewählten Hautbereich vor der Injektion nicht mehr.

## INJEKTION

### 6. Entfernen Sie die Nadelkappe



Halten Sie die Fertigspritze am Gehäuse, wobei die Nadel von Ihnen weg zeigt.

Entfernen Sie die Nadelkappe, indem Sie sie gerade abziehen. Drehen Sie sie nicht ab.

Am Ende der Nadel kann ein Tropfen Flüssigkeit erscheinen. Dies ist normal. Halten Sie Ihre Hände vom Kolben fern, um zu vermeiden, dass Sie den Kolben drücken, bevor Sie bereit sind zu injizieren.

Entfernen Sie die Nadelkappe **erst** kurz vor der Injektion.

Halten Sie die Fertigspritze **nicht** am Kolben, wenn Sie die Kappe abziehen. Halten Sie die Spritze immer am Gehäuse.

Lassen Sie die Nadel **keine** Oberfläche berühren.

Entfernen Sie **keine** Luftblasen aus der Fertigspritze.

Setzen Sie die Nadelkappe **nicht** wieder auf die Fertigspritze.

### 7. Führen Sie die Nadel ein



Halten Sie die Fertigspritze in einer Hand.

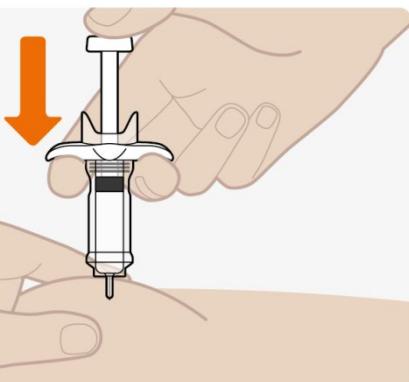
Halten Sie die Haut an der Injektionsstelle so, wie das medizinische Fachpersonal es Ihnen gezeigt hat. Sie sollten entweder die Haut an der Injektionsstelle leicht zusammendrücken oder die Injektion ohne Zusammendrücken der Haut durchführen.

Führen Sie die Nadel langsam in einem Winkel von  $90^\circ$  in die gewählte Injektionsstelle ein, bis sie vollständig eingeführt ist.

Halten Sie die Fertigspritze **nicht** am Kolben und drücken Sie zum Einführen der Nadel **nicht** gegen den Kolben.

## 8. Starten Sie die Injektion

Kolben kräftig und langsam herunterdrücken



Drücken Sie den Kolben langsam und kräftig ganz nach unten, bis das Arzneimittel injiziert ist. Achten Sie darauf, dass die Nadel vollständig in der Injektionsstelle bleibt, während Sie das Arzneimittel injizieren. Es ist wichtig, den Kolben ganz nach unten zu drücken. Ihre Fertigspritze kann ein Klickgeräusch erzeugen, wenn Sie den Kolben nach unten drücken. Dies ist normal. Es bedeutet **nicht**, dass die Injektion beendet ist. Der Kolben kann sich gegen Ende der Injektion steif anfühlen. Möglicherweise müssen Sie etwas fester auf den Kolben drücken, um sicherzustellen, dass Sie ihn bis zum Anschlag gedrückt haben. Lassen Sie den Kolben **nicht** los.

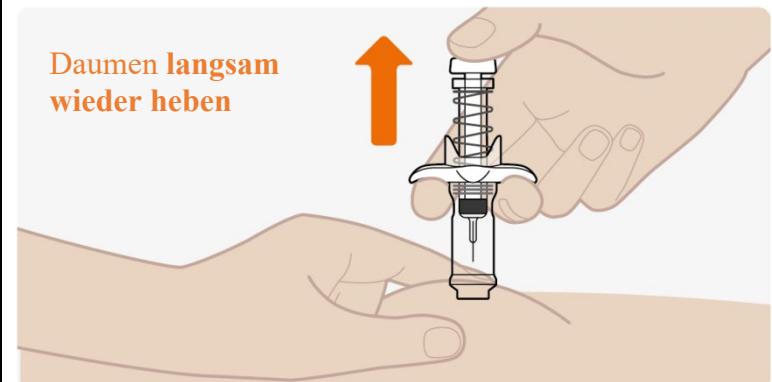
## 9. Drücken Sie den Kolben nach unten

Kolben ganz nach unten gedrückt halten und 5 Sekunden warten



Drücken Sie am Ende der Injektion kräftig auf den Kolben. Halten Sie den Kolben bis zum Anschlag nach unten gedrückt und warten Sie **5 Sekunden**. Wenn Sie den Kolben zu schnell loslassen, könnte etwas vom Arzneimittel verloren gehen. Der Kolben beginnt sich automatisch zu heben. Dies bedeutet, dass der Kolben bis zum Anschlag nach unten gedrückt wurde. Drücken Sie erneut nach unten, wenn der Kolben sich nicht automatisch zu heben beginnt.

## 10. Schließen Sie die Injektion ab

 <p><b>Daumen langsam wieder heben</b></p>	<p>Lockern sie den Druck auf den Kolben langsam und lassen Sie die Sicherungsfeder den Kolben automatisch nach oben drücken. Die Nadel sollte nun sicher in der Fertigspritze eingezogen sein und die Feder des Sicherungsmechanismus an der Außenseite des Kolbens sichtbar sein.</p> <p>Wenn der Kolben zum Stillstand kommt, ist die Injektion abgeschlossen. Wenn sich der Kolben beim Nachlassen des Drucks nicht automatisch hebt, wurde die Sicherheitsfeder nicht aktiviert. Drücken Sie in dem Fall den Kolben noch einmal kräftiger. Ziehen Sie den Kolben <b>nicht</b> von Hand nach oben. Bewegen Sie die gesamte Fertigspritze gerade nach oben. Versuchen Sie <b>nicht</b>, die Kappe wieder auf die eingezogene Nadel zu setzen. Reiben Sie die Injektionsstelle <b>nicht</b>.</p>
---	---

## ENTSORGUNG UND PFLEGE

### Entsorgen Sie die gebrauchte Fertigspritze

	<p>Werfen Sie die gebrauchte Fertigspritze sofort nach Gebrauch in eine Entsorgungsbox. Werfen Sie die Fertigspritze nicht in den Hausmüll.</p>
---	---

### Wenn Sie eine größere Menge von Tegsedil angewendet haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder begeben Sie sich unverzüglich in die Notaufnahme einer Klinik, auch wenn Sie keine Symptome haben.

### Wenn Sie die Anwendung von Tegsedil vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis Tegsedil vergessen haben, sollten Sie die nächste Dosis so bald wie möglich anwenden, es sei denn, die nächste Dosis ist innerhalb von zwei Tagen geplant. In diesem Fall sollte die vergessene Dosis übersprungen und die nächste Dosis wie geplant angewendet werden.

**Wenden Sie nicht** die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

### Wenn Sie die Anwendung von Tegsedil abbrechen

Brechen Sie die Anwendung von Tegsedil nur auf Anweisung Ihres Arztes ab.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt,

Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

##### Schwerwiegende Nebenwirkungen

Brechen Sie die Anwendung von Tegsedi sofort ab und wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- Symptome, die auf eine Glomerulonephritis (Funktionsstörung der Nieren) hinweisen können, wie schäumender Urin, rosa oder braun gefärbter Urin, Blut im Urin oder weniger Urin als üblich. Glomerulonephritis ist eine häufige Nebenwirkung von Inotersen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).
- Symptome, die auf Thrombozytopenie (fehlende Blutgerinnung aufgrund niedriger Anzahl an Blutplättchen) hinweisen, wie unerklärliche Blutergüsse oder ein Hautausschlag in Form von kleinen roten Flecken (Petechien), nicht aufhörende, sickernde Blutungen aus Hautschnitten, Zahnfleisch- oder Nasenbluten, Blut im Urin oder Stuhl oder Blutungen im Weißen des Auges. Eine niedrige Anzahl an Blutplättchen ist eine sehr häufige Nebenwirkung von Inotersen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen).
- Symptome, die auf einen Leberschaden hindeuten könnten, wie z. B. Gelbfärbung der Augen oder der Haut oder dunkler Urin, möglicherweise begleitet von Hautjucken, Schmerzen im rechten Oberbauch, Appetitlosigkeit, Blutungen oder leichter als üblich auftretenden Blutergüssen oder Müdigkeit.

Fordern Sie sofortige Hilfe an, wenn Sie Nackensteifigkeit oder ungewöhnliche, starke Kopfschmerzen verspüren, da diese Symptome durch Blutungen im Gehirn verursacht werden können.

##### Weitere Nebenwirkungen

###### Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verminderung der Anzahl roter Blutkörperchen, was zu Blässe, Schwäche oder Kurzatmigkeit führen kann (Anämie)
- Kopfschmerz
- Erbrechen oder Übelkeit
- Erhöhte Körpertemperatur
- Kältegefühl (Schüttelfrost)
- Schmerzen, Rötung, Juckreiz oder Blutergüsse an der Injektionsstelle
- Schwellung der Fußknöchel, Füße oder Finger (peripheres Ödem)

###### Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Zunahme der Anzahl bestimmter weißer Blutkörperchen (Eosinophilie)
- Verminderter Appetit
- Mattigkeit oder Schwindelgefühl, insbesondere beim Aufstehen (niedriger Blutdruck, Hypotonie)
- Blutergüsse
- Ansammlung von Blut im Gewebe, die ähnlich wie schwere Blutergüsse (Hämatome) aussehen kann.
- Juckreiz
- Hautausschlag
- Nierenschäden, die zu stark beeinträchtigter Nierenfunktion oder Nierenversagen führen
- Veränderungen der Blut- und Harnwerte (dies kann auf einen Leber- oder Nierenschaden hindeuten)
- Grippeartige Symptome wie erhöhte Körpertemperatur, Schmerzen und Schüttelfrost (grippeähnliche Erkrankung)
- Schwellung oder Hautverfärbung an der Injektionsstelle

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Allergische Reaktion

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Tegsedi aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton, der Schale und auf der Fertigspritze nach „Verwendbar bis“ bzw. „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Tegsedi kann bis zu 6 Wochen ungekühlt bei einer Temperatur unter 30 °C gelagert werden. Ungekühltes Arzneimittel muss entsorgt werden, wenn es nicht innerhalb von 6 Wochen verwendet wird.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass der Inhalt trübe ist oder Partikel enthält.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

Was Tegsedi enthält

- Der Wirkstoff ist Inotersen.
- Ein ml enthält 189 mg Inotersen (als Inotersen-Natrium). Jede Fertigspritze enthält 284 mg Inotersen (als Inotersen-Natrium) in 1,5 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid und Salzsäure (siehe „Tegsedi enthält Natrium“ in Abschnitt 2).

### **Wie Tegsedi aussieht und Inhalt der Packung**

Tegsedi ist eine klare, farblose bis schwach gelbe Injektionslösung in einer Fertigspritze (Injektion). Tegsedi wird in Packungen mit 1 oder 4 Fertigspritzen angeboten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

**Hersteller**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.