

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tegsedi 284 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 189 mg inotersen (als inotersennatrium).

Elke voorgevulde spuit bevat 284 mg inotersen (als inotersennatrium) in 1,5 ml oplossing.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof)

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing (pH 7,5 – 8,8)

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tegsedi is geïndiceerd voor de behandeling van polyneuropathie in stadium 1 of stadium 2 bij volwassen patiënten met erfelijke transthyretineamyloïdose (hATTR).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden opgestart door en onder toezicht blijven van een arts die ervaren is in de behandeling van patiënten met erfelijke transthyretineamyloïdose.

Dosering

De aanbevolen dosering is 284 mg inotersen via subcutane injectie. Doses moeten eenmaal per week worden toegediend. Voor een consistente toediening moeten patiënten de instructie krijgen om de injectie elke week op dezelfde dag toegediend te krijgen.

Dosisaanpassing in geval van vermindering van het aantal trombocyten

Inotersen gaat gepaard met verminderingen van het aantal trombocyten, wat tot trombocytopenie kan leiden. De dosis moet op basis van de laboratoriumwaarden als volgt worden aangepast:

Tabel 1. Aanbevelingen voor controle en dosering volgens het trombocytenaantal voor inotersen

Aantal trombocyten ($\times 10^9/l$)	Frequentie van de controle	Dosering
> 100	Elke 2 weken	Wekelijkse dosering moet worden voortgezet.
≥ 75 tot < 100*	Elke week	Doseringsfrequentie moet worden verlaagd naar 284 mg elke 2 weken.
< 75*	Tweemaal per week tot 3 opeenvolgende waarden > 75, daarna wekelijkse controle.	De toediening moet worden gestaakt tot 3 opeenvolgende waarden > 100. Bij hervatting van de behandeling moet de doseringsfrequentie worden

Aantal trombocyten ($\times 10^9/l$)	Frequentie van de controle	Dosering
		verlaagd naar 284 mg elke 2 weken.
$< 50^{\ddagger\dagger}$	Tweemaal per week tot 3 opeenvolgende waarden > 75 , daarna wekelijkse controle. Frequentere controle dient te worden overwogen in geval van bijkomende risicofactoren voor bloedingen.	De dosering moet worden gestaakt tot 3 opeenvolgende waarden > 100 . Bij hervatting van de behandeling moet de doseringsfrequentie worden verlaagd naar 284 mg elke 2 weken. Corticosteroïden dienen te worden overwogen in geval van bijkomende risicofactoren voor bloedingen.
$< 25^{\dagger}$	Dagelijks tot 2 opeenvolgende waarden > 25 . Vervolgens tweemaal per week controleren tot 3 opeenvolgende waarden > 75 . Daarna wekelijkse controle tot stabiele waarden.	De behandeling moet worden stopgezet. Corticosteroïden zijn aanbevolen.

* Als het volgende onderzoek het initiële resultaat bevestigt, moeten de controlefrequentie en dosering worden aangepast zoals aanbevolen in de tabel.

$\ddagger$ Bijkomende risicofactoren voor bloedingen zijn leeftijd > 60 jaar, behandeling met anticoagulantia of trombocytenaggregatieremmers en/of voorgeschiedenis van ernstige bloedingen

$\dagger$ Het verdient sterke aanbeveling om de patiënt met glucocorticoïden te behandelen om vermindering van het trombocytenaantal tegen te gaan, tenzij corticosteroïden gecontra-indiceerd zijn. Patiënten bij wie de behandeling met inotersen wordt stopgezet wegens een trombocytenaantal van minder dan $25 \times 10^9/l$ mogen de behandeling niet meer hervatten.

Vergeten doses

Wanneer een dosis inotersen wordt vergeten, moet de volgende dosis zo snel mogelijk worden toegediend, tenzij de volgende dosis binnen twee dagen gepland is. In dat geval moet de vergeten dosis worden overgeslagen en de volgende dosis zoals gepland worden toegediend.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten in de leeftijd van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Inotersen mag niet worden gebruikt bij patiënten met een eiwit/creatinineratio in urine (UPCR) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) of een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 45 ml/min/1,73m² (zie rubriek 4.3).

Vanwege het risico op glomerulonefritis en mogelijke verslechtering van de nierfunctie, moeten de UPCR en eGFR tijdens de behandeling met inotersen gecontroleerd worden (zie rubriek 4.4). Bij bevestiging van acute glomerulonefritis moet worden overwogen om de behandeling definitief stop te zetten.

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Inotersen mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Patiënten die een levertransplantatie ondergaan

Inotersen is niet onderzocht bij patiënten die een levertransplantatie ondergaan. Daarom wordt aanbevolen om inotersen stop te zetten bij patiënten die een levertransplantatie ondergaan.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van inotersen bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend subcutaan gebruik. Elke voorgevulde spuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

De eerste injectie die door de patiënt of zorgverlener wordt toegediend, moet worden uitgevoerd onder begeleiding van een daartoe opgeleide beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Patiënten en/of zorgverleners moeten worden opgeleid in het subcutaan toedienen van Tegsedi.

Plaatsen voor injectie zijn buik, bovenkant van de dijen of buitenkant van de bovenarm. Het is belangrijk om de plaatsen voor injectie af te wisselen. Bij toediening in de bovenarm moet de injectie door een andere persoon worden gegeven. Injectie ter hoogte van de taille en op andere plaatsen waar druk of wrijving van kleding kan optreden, moet worden vermeden. Tegsedi mag niet worden geïnjecteerd ter hoogte van huidziekten of letsels. Tatoeages en littekens moeten ook vermeden worden.

Men moet de voorgevulde spuit voorafgaand aan injectie op kamertemperatuur laten komen. De voorgevulde spuit moet ten minste 30 minuten vóór gebruik uit de gekoelde opslag worden verwijderd. Er mogen geen andere verwarmingsmethoden worden gebruikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Trombocytenaantal $< 100 \times 10^9/l$ voor aanvang van de behandeling.

Eiwit/creatinineratio in urine (UPCR) $\geq 113 \text{ mg/mmol}$ (1 g/g) voor aanvang van de behandeling.

Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) $< 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

Ernstige leverfunctiestoornis.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Trombocytopenie

Inotersen gaat gepaard met verminderingen van het aantal trombocyten, wat op enig moment tijdens de behandeling kan leiden tot trombocytopenie (zie rubriek 4.8). Het trombocytenaantal moet gedurende de hele behandeling met inotersen elke 2 weken en gedurende 8 weken na stopzetting van de behandeling worden gecontroleerd. Aanbevelingen voor aanpassingen van de controlefrequentie en de dosering van inotersen worden weergegeven in tabel 1 (zie rubriek 4.2).

Patiënten moeten de instructie krijgen om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts wanneer zij tekenen van ongewone of langdurige bloeding (bijv. petechiën, spontane blauwe plekken, subconjunctivale bloeding, neusbloedingen, bloedend tandvlees, bloed in de urine of ontlasting, bloeding in het oogwit), nekstijfheid of atypische, ernstige hoofdpijn ervaren, omdat deze symptomen kunnen zijn veroorzaakt door een bloeding in de hersenen.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten, bij patiënten die antitrombotica, trombocytenaggregatieremmers of geneesmiddelen die het trombocytenaantal kunnen verminderen gebruiken (zie rubriek 4.5) en bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige bloedingen.

Glomerulonefritis/verslechtering van de nierfunctie

Glomerulonefritis is opgetreden bij patiënten die behandeld werden met inotersen (zie rubriek 4.8). Bij een aantal patiënten is ook een verslechtering van de nierfunctie waargenomen zonder tekenen van glomerulonefritis (zie rubriek 4.8).

De UPCr en eGFR moeten elke 3 maanden of vaker worden gecontroleerd, naargelang dit klinisch aangewezen is, op basis van een voorgeschiedenis van chronische nierziekte en/of renale amyloidose. De UPCr en eGFR moeten gedurende 8 weken na stopzetting van de behandeling worden gecontroleerd. Patiënten met een UPCr van meer dan of gelijk aan tweemaal de bovengrens van normaal, of een eGFR < 60 ml/min bevestigd bij herhaling van het onderzoek en indien er geen andere verklaring aanwezig is, moeten elke 4 weken worden gecontroleerd.

In geval van een daling van de eGFR > 30 %, en indien er geen andere verklaring aanwezig is, moet worden overwogen om de toediening van inotersen te onderbreken in afwachting van verder onderzoek naar de oorzaak.

Bij een UPCr ≥ 2 g/g (226 mg/mmol) bevestigd bij herhaling van het onderzoek, moet de toediening van inotersen worden onderbroken terwijl verder onderzoek wordt gedaan naar acute glomerulonefritis. De behandeling met inotersen moet definitief worden stopgezet wanneer acute glomerulonefritis wordt bevestigd. Bij uitsluiting van glomerulonefritis kan de toediening worden hervat indien dit klinisch is aangewezen en na verbetering van de nierfunctie (zie rubriek 4.3).

Wanneer een diagnose van glomerulonefritis wordt bevestigd, moet worden overwogen om de behandeling met immunosuppressiva vroegtijdig op te starten.

Voorzichtigheid is geboden met nefrotoxische geneesmiddelen en andere geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen aantasten (zie rubriek 4.5).

Vitamine A-deficiëntie

Op basis van het werkingsmechanisme wordt verwacht dat inotersen de plasmaconcentratie van vitamine A (retinol) tot onder de normale concentratie zal verlagen (zie rubriek 5.1).

Plasmaconcentraties van vitamine A (retinol) onder de ondergrens van normaal moeten worden gecorrigeerd en oculaire symptomen of tekenen van vitamine A-deficiëntie moeten verdwenen zijn voordat inotersen wordt opgestart.

Patiënten die inotersen krijgen, moeten orale suppletie van ongeveer 3.000 IE vitamine A per dag gebruiken om het mogelijke risico op oculaire toxiciteit als gevolg van vitamine A-deficiëntie te verlagen. Verwijzing voor oftalmologisch onderzoek wordt aanbevolen wanneer patiënten oculaire symptomen ontwikkelen die compatibel zijn met vitamine A-deficiëntie, waaronder verminderd nachtzicht of nachtblindheid, aanhoudend droge ogen, oogontsteking, hoornvliesontsteking of -ulceratie, verdikking van het hoornvlies, perforatie van het hoornvlies.

Tijdens de eerste 60 dagen van de zwangerschap kunnen zowel te hoge als te lage vitamine A-concentraties gepaard gaan met een verhoogd risico op foetale afwijkingen. Daarom moet voor aanvang van de behandeling zwangerschap worden uitgesloten en moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie toepassen (zie rubriek 4.6). Wanneer een vrouw zwanger wil worden, moeten inotersen en vitamine A-suppletie worden stopgezet en moeten de plasmaconcentraties van vitamine A gecontroleerd worden en genormaliseerd zijn vóór de conceptie.

In geval van een ongeplande zwangerschap moet inotersen worden stopgezet. Wegens de lange halfwaardetijd van inotersen (zie rubriek 5.2) kan er ook na stopzetting van de behandeling een vitamine A-tekort ontstaan. Er kan geen advies worden gegeven of de vitamine A-suppletie moet worden voortgezet of gestopt tijdens het eerste trimester van een ongeplande zwangerschap. Als de vitamine A-suppletie wordt voortgezet, mag de dagelijkse dosis niet hoger zijn dan 3.000 IE per dag, wegens het gebrek aan gegevens die hogere doseringen onderbouwen. Vervolgens moet vitamine A-suppletie van 3.000 IE per dag in het tweede en derde trimester worden hervat wanneer de plasmaconcentratie van retinol nog niet is genormaliseerd, wegens het verhoogde risico op vitamine A-deficiëntie in het derde trimester.

Het is niet bekend of vitamine A-suppletie tijdens de zwangerschap volstaat om vitamine A-deficiëntie te voorkomen als de zwangere vrouw inotersen blijft ontvangen. Het is echter onwaarschijnlijk dat een verhoging van de vitamine A-suppletie tot boven 3.000 IE per dag tijdens de zwangerschap de plasmaconcentratie van retinol kan corrigeren wegens het werkingsmechanisme van inotersen. Daarnaast kan een dergelijke verhoging schadelijk zijn voor de moeder en foetus.

Levercontrole en geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel

Verhoogde transaminasen komen vaak voor bij patiënten die worden behandeld met inotersen. Ernstige gevallen van geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel (*drug-induced liver injury*, DILI) zijn ook gemeld, waaronder gevallen met een lange tijd tot eerste optreden (tot 1 jaar). De leverfunctie moet worden beoordeeld voordat een behandeling met inotersen wordt opgestart. De leverenzymen moeten 4 maanden na aanvang van de behandeling met inotersen en vervolgens jaarlijks, of vaker naargelang klinisch is aangewezen, worden gemeten. Een klinische beoordeling en meting middels leverfunctietests moeten onmiddellijk, bij voorkeur binnen 72 uur, plaatsvinden bij patiënten die symptomen melden die kunnen duiden op leverletsel, waaronder vermoeidheid, anorexia, ongemak rechts in de bovenbuik, donkere urine of geelzucht. Een dosisonderbreking dient overwogen te worden totdat de klinische beoordeling en de beoordeling van de leverfunctie hebben plaatsgevonden. Als het vermoeden bestaat dat bij een patiënt sprake is van door inotersen geïnduceerd leverletsel, moet de behandeling met inotersen definitief worden stopgezet.

Inotersen mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2 en 4.3).

Afstoting levertransplantaat

Er is geen klinisch onderzoek naar Inotersen verricht bij patiënten die een levertransplantatie ondergaan (rubriek 4.2). Er zijn meldingen ontvangen van casussen waarbij afstoting van het levertransplantaat optrad bij patiënten die met inotersen werden behandeld. Tijdens behandeling met inotersen moeten patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan dan ook worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van afstoting van het transplantaat. Bij deze patiënten moeten maandelijks leverfunctietests worden uitgevoerd. Bij patiënten bij wie zich tijdens behandeling met Inotersen een afstoting van het levertransplantaat ontwikkelt, dient dan ook te worden overwogen om het gebruik van inotersen te staken.

Voorzorgsmaatregelen vóór het opstarten van inotersen

Voorafgaand aan behandeling met Tegsedi moeten het trombocytenaantal, de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR), eiwit/creatinineratio in urine (UPCR), leverenzymen, zwangerschap en vitamine A-concentratie worden gemeten.

Na het opstarten van inotersen kunnen bij sommige patiënten voorbijgaande verhogingen in C-reactieve proteïne (CRP) en trombocytenconcentratie optreden. Deze reactie verdwijnt doorgaans spontaan na enkele dagen behandeling.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 1,5 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voorzichtigheid is geboden met antitrombotica, trombocytenaggregatieremmers en geneesmiddelen die het trombocytenaantal kunnen verminderen, bijvoorbeeld acetylsalicylzuur, clopidogrel, warfarine, heparine, heparines met een laag moleculair gewicht, factor Xa-remmers zoals rivaroxaban en apixaban, en trombineremmers zoals dabigatran (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Voorzichtigheid is geboden met gelijktijdig gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen en andere geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen aantasten, zoals sulfonamiden, aldosteronantagonisten, aniliden, natuurlijke opiumalkaloïden en andere opioïden (zie rubriek 4.4). Er is geen systematisch onderzoek gevoerd naar gelijktijdige toediening van inotersen met geneesmiddelen die mogelijk nefrotoxisch zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Inotersen zal de plasmaconcentratie van vitamine A, cruciaal voor een normale foetale ontwikkeling, verlagen. Het is niet bekend of vitamine A-suppletie volstaat om het risico voor de foetus te verlagen (zie rubriek 4.4). Daarom moet voor aanvang van de behandeling met inotersen zwangerschap worden uitgesloten en moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie toepassen.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van inotersen bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Wegens het mogelijke teratogene risico als gevolg van onevenwichtige vitamine A-concentraties, mag inotersen niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met inotersen noodzakelijk maakt. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met inotersen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of inotersen/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat de metabolieten van inotersen in melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Tegsedi moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie beschikbaar over de effecten van inotersen op de vruchtbaarheid bij de mens. Dieronderzoek heeft geen invloed van inotersen op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid aangetoond.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tegsedi heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het vaakst werden waargenomen tijdens de behandeling met inotersen waren bijwerkingen die verband hielden met injectieplaatsreacties (50,9 %). Andere bijwerkingen die het vaakst met inotersen werden gemeld, waren nausea (31,3 %), hoofdpijn (23,2 %), pyrexie (19,6 %), perifeer oedeem (18,8 %), koude rillingen (17,9 %), braken (15,2 %), anemie (13,4 %), trombocytopenie (13,4 %) en verlaagde trombocytentelling (10,7 %).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In tabel 2 worden de bijwerkingen van het geneesmiddel weergegeven volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse. Binnen iedere systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt volgens frequentie, waarbij de meest frequente reacties eerst worden weergegeven. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Daarnaast is de overeenkomstige frequentiecategorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2. Lijst van bijwerkingen in klinisch onderzoek en postmarketingbronnen

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Trombocytopenie Anemie Trombocytentelling verlaagd	Eosinofilie		
Immuunsysteem- aandoeningen			Overgevoeligheid	
Voedings- en stofwisselings- stoornissen		Verminderde eetlust		
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn			
Bloedvat- aandoeningen		Orthostatische hypotensie Hypotensie Hematoom		
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	Braken Nausea			
Lever- en galaandoeningen		Transaminasen verhoogd		Geneesmiddel- geïnduceerd leverletsel
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Pruritus Rash		
Nier- en urine- wegin-		Glomerulonefritis Proteïnurie		

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
aandoeningen		Nierfalen Acuut nierletsel Nierfunctie verminderd		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Pyrexie Koude rillingen Injectieplaatsreacties Perifeer oedeem	Influenza-achtige ziekte Perifere zwelling Verkleuring op injectieplaats		
Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties		Kneuzing		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Injectieplaatsreacties

De bijwerkingen die het vaakst werden waargenomen, waren bijwerkingen die verband hielden met injectieplaatsreacties (injectieplaatspijn, erytheem, pruritus, zwelling, rash, induratie, blauwe plek en bloeding). Deze bijwerkingen zijn doorgaans zelfbeperkend of kunnen onder controle worden gebracht met symptomatische behandeling.

Trombocytopenie

Inotersen gaat gepaard met verminderingen van het aantal trombocyten, wat kan leiden tot trombocytopenie. In het fase 3-onderzoek NEURO-TTR werden dalingen van het trombocytenaantal waargenomen tot lager dan normaal ($140 \times 10^9/l$) bij 54% van de patiënten die met inotersen werden behandeld en 13 % van de patiënten die placebo kregen. Verminderingen tot lager dan $100 \times 10^9/l$ werden waargenomen bij 23 % van de patiënten die met inotersen werden behandeld en 2 % van de patiënten die placebo kregen. Bevestigde trombocytentellingen van $< 75 \times 10^9/l$ werden waargenomen bij 10,7 % van de patiënten die met inotersen werden behandeld. Bij drie (3 %) patiënten was er sprake van trombocytenaantallen $< 25 \times 10^9/l$; één van deze patiënten kreeg een fatale intracraniale bloeding. Tijdens de behandeling met inotersen moeten patiënten gecontroleerd worden op trombocytopenie (zie rubriek 4.4).

Immunogeniciteit

In het fase 2/3-hoofdonderzoek testte 30,4 % van de patiënten die met inotersen werden behandeld positief voor antistoffen tegen het geneesmiddel na 15 maanden behandeling. De ontwikkeling van antistoffen tegen inotersen was gekenmerkt door een laat ontstaan (mediane tijd tot ontstaan > 200 dagen) en een lage concentratie (mediane piekconcentratie van 284 in het hoofdonderzoek). Er werd geen effect op de farmacokinetische eigenschappen (maximale plasmaconcentratie (C_{max}), gebied onder de curve (AUC) of halfwaardetijd) en de werkzaamheid van inotersen waargenomen in de aanwezigheid van antistoffen tegen het geneesmiddel, maar patiënten met antistoffen tegen het geneesmiddel hadden meer reacties op de injectieplaats.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van overdosering moet ondersteunende medische verzorging worden geboden, waaronder het raadplegen van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en zorgvuldige observatie van de klinische toestand van de patiënt.

Er moeten regelmatig trombocytentellingen en nierfunctietests worden uitgevoerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige geneesmiddelen werkzaam op het zenuwstelsel, ATC-code: N07XX15

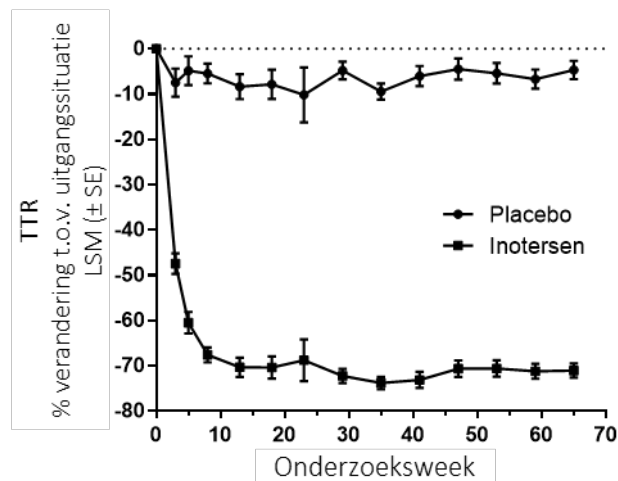
Werkingsmechanisme

Inotersen is een 2'-O-2-methoxyethyl (2'-MOE) fosforothioaat-antisense-oligonucleotide- (ASO-) remmer van de productie van humane transthyretine (TTR). De selectieve binding van inotersen aan boodschapper-RNA (mRNA) van TTR zorgt voor de afbraak van zowel mutant als wild-type (normaal) mRNA van TTR. Hierdoor wordt de synthese van TTR-eiwit in de lever verhinderd, wat leidt tot significante dalingen van de concentraties gemuteerd en wild-type TTR-eiwit die door de lever in de circulatie worden uitgescheiden.

TTR is een dragereiwit voor retinol-bindend eiwit 4 (*retinol-binding protein 4*, RBP4), de belangrijkste drager van vitamine A (retinol). Bijgevolg wordt verwacht dat de daling van TTR in het plasma zal leiden tot een daling van de plasmaconcentratie van retinol tot onder de ondergrens van normaal.

Farmacodynamische effecten

In het hoofdonderzoek, een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2/3-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van ISIS 420915 bij patiënten met familiale amyloïde polyneuropathie (NEURO-TTR) werd in de behandelingsgroep met inotersen een sterke daling van de circulerende TTR-concentratie waargenomen gedurende de volledige behandelingsperiode van 15 maanden, met gemiddelde procentuele veranderingen in serum-TTR ten opzichte van de uitgangssituatie van 68,41 % tot 74,03 % (mediaan bereik: 74,64 % tot 78,98 %) vanaf week 13 tot week 65 (figuur 1). In de placebogroep daalde de gemiddelde serumconcentratie van TTR met 8,50 % in week 3 en bleef vervolgens relatief constant gedurende de verdere behandelingsperiode.



Transthyretine (TTR)
 Kleinste-kwadratengemiddelde (Least squares mean, LSM)
 Standaardfout (SE)

Figuur 1 Procentuele verandering in serum-TTR in verloop van tijd ten opzichte van de uitgangssituatie

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In het multicentrisch, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek NEURO-TTR werden 172 behandelde patiënten met erfelijke transthyretineamyloïdose met polyneuropathie (hATTR-PN) opgenomen. De aandoening hATTR-PN is onderverdeeld in 3 stadia waarbij i) patiënten in stadium 1 geen hulp nodig hebben met lopen, ii) patiënten in stadium 2 wel hulp nodig hebben met lopen, en iii) patiënten in stadium 3 in een rolstoel zitten. Proefpersonen met hATTR-PN in stadium 1 en stadium 2 en een Neuropathy Impairment Score (NIS) ≥ 10 en ≤ 130 werden gerekruteerd voor het hoofdonderzoek NEURO-TTR. Het onderzoek evalueerde 284 mg inotersen toegediend als één subcutane injectie eenmaal per week gedurende 65 weken behandeling. Patiënten werden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar ofwel inotersen ofwel placebo. De primaire werkzaamheidseindpunten waren de verandering vanaf de uitgangssituatie tot week 66 in de samengestelde score voor de *modified Neuropathy Impairment Score + 7 tests* (mNIS+7) en de totaalscore voor de *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy* (QoL-DN) -vragenlijst. Patiënten werden gestratificeerd voor stadium van de ziekte (stadium 1 *versus* stadium 2), TTR-mutatie (V30M *versus* niet-V30M) en eerdere behandeling met tafamidis of diflunisal (ja *versus* nee). De demografische kenmerken en ziektekenmerken in de uitgangssituatie zijn weergegeven in tabel 3.

Tabel 3. Demografische kenmerken in de uitgangssituatie

	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)
Leeftijd (jaar), gemiddelde (SD)	59,5 (14,05)	59,0 (12,53)
Leeftijd 65 jaar en ouder, n (%)	26 (43,3)	48 (42,9)
Mannen, n (%)	41 (68,3)	77 (68,8)
mNIS+7, gemiddelde (SD)	74,75 (39,003)	79,16 (36,958)
Norfolk QoL-DN, gemiddelde (SD)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Ziektestadium, n (%)		
Stadium 1	42 (70,0)	74 (66,1)
Stadium 2	18 (30,0)	38 (33,9)
V30M-TTR-mutatie ¹ , n (%)		
Ja	33 (55,0)	56 (50,0)
Nee	27 (45,0)	56 (50,0)

	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)
Eerdere behandeling met tafamidis of diflunisal ¹ , n (%)		
Ja	36 (60,0)	63 (56,3)
Nee	24 (40,0)	49 (43,8)
hATTR-CM ² , n (%)	33 (55,0)	75 (66,4)
Duur van hATTR-PN-ziekte ³ (maanden) gemiddelde (SD)	64,0 (52,34)	63,9 (53,16)
Duur van hATTR-CM-ziekte ³ (maanden) gemiddelde (SD)	34,1 (29,33)	44,7 (58,00)

¹ Op basis van een klinische database

² Gedefinieerd als alle patiënten met een diagnose van erfelijke transthyretineamyloïdose met cardiomyopathie (hATTR-CM) bij opname in het onderzoek of met een linkerventrikelwanddikte > 1,3 cm op echocardiografie zonder een bekende voorgeschiedenis van aanhoudende hypertensie

³ Duur vanaf ontstaan van de eerste symptomen tot datum van geïnformeerde toestemming.

Modified Neuropathy Impairment Score (mNIS)

Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QoL-DN)

Erfelijke transthyretineamyloïdose met polyneuropathie (hATTR-PN)

Standaarddeviatie (SD)

De veranderingen ten opzichte van de Ausgangssituation in beide primaire eindpunten (mNIS+7 en Norfolk QoL-DN) toonden een statistisch significant voordeel ten gunste van de behandeling met inotersen in week 66 (tabel 4). De resultaten over de verschillende ziektekenmerken [TTR-mutatie (V30M, niet-V30M)], ziektestadium (stadium 1, stadium 2), eerdere behandeling met tafamidis of diflunisal (ja, nee), aanwezigheid van hATTR-CM (ja, nee) heen in week 66 toonden een statistisch significant voordeel in alle subgroepen op basis van de samengestelde score voor mNIS+7 en alle subgroepen op één na (CM op echocardiografie; $p=0,067$) op basis van de totaalscore voor de Norfolk QoL-DN (tabel 5). Daarnaast waren de resultaten over de afzonderlijke onderdelen van de samengestelde scores voor mNIS+7 en de domeinen van de Norfolk QoL-DN heen consistent met de analyse van het primaire eindpunt, met een voordeel op het gebied van motorische, sensorische en autonome neuropathieën (figuur 2).

Tabel 4. Analyse van het primaire eindpunt mNIS+7 en Norfolk QoL-DN

	mNIS+7		Norfolk-QOL-DN	
	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)
Uitgangssituatie n	60	112	59	111
Gemiddelde (SD)	74,75 (39,003)	79,165 (36,958)	48,68 (26,746)	48,22 (27,503)
Verandering in week 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 %-BI	19,11; 31,75	15,85; 15,24	7,38; 18,51	0,11; 8,64
Vershil in LSM (Tegsedi – placebo)		-14,89		-8,56
95 %-BI		-22,55; -7,22		-15,42; -1,71
P-waarde		< 0,001		0,015

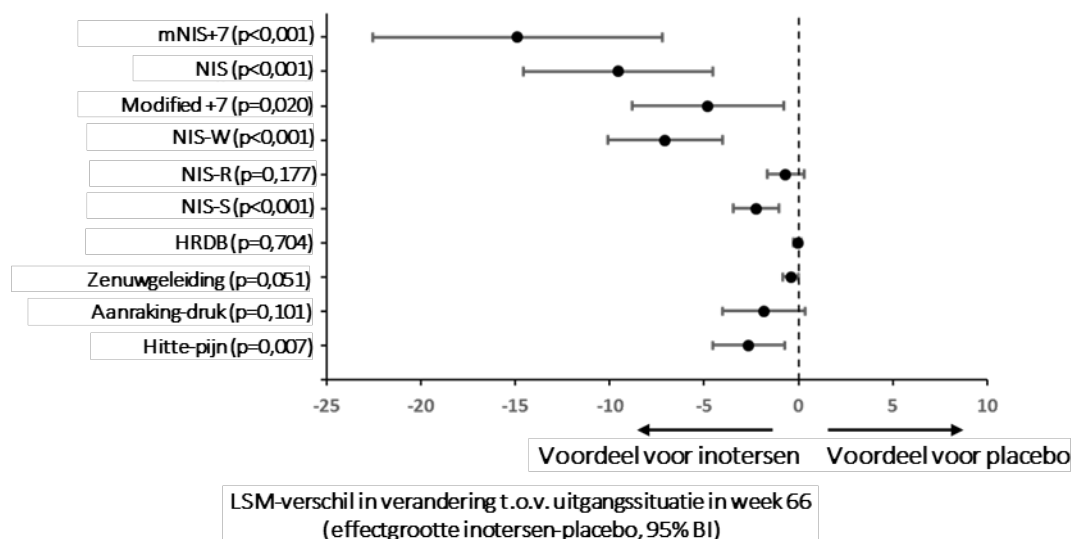
Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QoL-DN)

Standaarddeviatie (SD)

Kleinste-kwadratengemiddelde (LSM)

Tabel 5. Subgroepanalyse van mNIS+7 en Norfolk QoL-DN

	mNIS+7			Norfolk QoL-DN		
		Verandering t.o.v. uitgangssituatie inotersen – placebo			Verandering t.o.v. uitgangssituatie inotersen – placebo	
Subgroep	n (placebo, inotersen)	Kleinste-kwadraten-gemiddelde (SE)	p-waarde	n (placebo, inotersen)	Kleinste-kwadraten-gemiddelde (SE)	p-waarde
Week 66						
V30M	32, 58	-13,52 (3,795)	P < 0,001	32, 58	-8,14 (3,998)	p=0,042
Niet-V30	28, 54	-19,06 (5,334)	P < 0,001	27, 53	-9,87 (4,666)	p=0,034
Ziekte in stadium I	39, 74	-12,13 (3,838)	p=0,002	38, 73	-8,44 (3,706)	p=0,023
Ziekte in stadium II	21, 38	-24,79 (5,601)	P < 0,001	21, 38	-11,23 (5,271)	p=0,033
Eerder gebruik van stabilisatoren	33, 61	-18,04 (4,591)	P < 0,001	32, 60	-9,26 (4,060)	p=0,022
Geen eerdere behandeling	27, 51	-14,87 (4,377)	P < 0,001	27, 51	-10,21 (4,659)	p=0,028
CM op echocardiografie	33, 75	-14,94 (4,083)	P < 0,001	33, 75	-7,47 (4,075)	p=0,067
Geen CM op echocardiografie	27, 37	-18,79 (5,197)	P < 0,001	26, 36	-11,67 (4,213)	p=0,006



Kleinste-kwadratengemiddelde (Least squares mean, LSM)

Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QoL-DN)

Modified Neuropathy Impairment Score (mNIS)

NIS-W – subscore voor zwakte

NIS-R – subscore voor spierstrekreflexen

NIS-S – subscore voor klinisch gevoel

Heart Rate during Deep Breathing (HRDB)

Figuur 2 Verschil in kleinste-kwadratengemiddelde (*Least Squares Mean*, LSM) verandering in mNIS+7 en afzonderlijke onderdelen t.o.v. de uitgangssituatie tussen de behandelingsgroepen

Uit een responderanalyse van mNIS+7 waarbij gebruik werd gemaakt van drempelwaarden die varieerden van een 0- tot 30-puntenstijging ten opzichte van de uitgangssituatie (met de veiligheidsset) bleek dat het responspercentage van de inotersen-groep ongeveer tweemaal zo hoog was als bij de placebogroep voor elke drempelwaarde die getest werd. Dit toont aan dat de respons consistent is. Een responder werd gedefinieerd als een proefpersoon met een verandering ten opzichte van de uitgangssituatie die lager dan of gelijk aan de drempelwaarde was. Proefpersonen die, om welke reden ook, de behandeling vroegtijdig stopzetten of bij wie er gegevens van week 66 ontbreken, worden als non-responders beschouwd. Statistische significantie in het voordeel van inotersen werd aangetoond bij elke drempelwaarde met een verandering van meer dan 0 punten.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Tegsedi in alle subgroepen van pediatrische patiënten met transthyretineamyloïdose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na subcutane toediening wordt inotersen snel in de systemische circulatie op dosisafhankelijke wijze geabsorbeerd waarbij de mediane tijd tot de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van inotersen doorgaans binnen 2 tot 4 uur wordt bereikt.

Distributie

Inotersen vertoont een sterke binding met humane plasma-eiwitten (> 94 %) en de gebonden fractie is niet afhankelijk van de concentratie. Het schijnbare distributievolume van inotersen bij *steady-state* bedraagt 293 l bij patiënten met hATTR. Het hoge distributievolume geeft aan dat inotersen na subcutane toediening uitgebreid in weefsels wordt verdeeld.

Biotransformatie

Inotersen is geen substraat voor het CYP450-metabolisme en wordt in weefsels door endonucleasen gemetaboliseerd tot kortere inactieve oligonucleotiden die de substraten zijn voor bijkomende metabolisatie door exonucleasen. Onveranderd inotersen is het voornaamste circulerende bestanddeel.

Eliminatie

De eliminatie van inotersen gebeurt via metabolisatie in weefsels en via uitscheiding in de urine. Zowel inotersen als de kortere oligonucleotide-metabolieten worden bij de mens in de urine uitgescheiden. De hoeveelheid oorspronkelijke werkzame stof die in de urine wordt teruggevonden, is beperkt tot minder dan 1 % binnen 24 uur na toediening. Na subcutane toediening bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd voor inotersen ongeveer 1 maand.

Speciale populaties

Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse heeft leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht of ras geen klinisch relevant effect op de blootstelling aan inotersen. Definitieve beoordelingen waren in sommige gevallen beperkt aangezien de co-variabelen beperkt waren door de globaal lage aantallen.

Ouderen

Er werden geen algemene verschillen in farmacokinetiek waargenomen tussen andere volwassenen en oudere patiënten.

Nierfunctiestoornis

Een farmacokinetische populatieanalyse geeft aan dat lichte en matige nierfunctiestoornissen geen klinisch relevant effect hebben op de systemische blootstelling aan inotersen. Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van inotersen is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Inotersen wordt niet primair geklaard door metabolisme in de lever, is geen substraat voor CYP450-oxidatie en wordt uitgebreid gemetaboliseerd door nucleasen in alle weefsels waar distributie plaatsvindt. De farmacokinetiek zou bijgevolg niet mogen wijzigen bij een lichte tot matige leverfunctiestoornis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologie

In onderzoek naar chronische toxiciteit bij muizen, ratten en apen werd bij 1,4 tot 2 maal de humane AUC bij de aanbevolen therapeutische dosis inotersen een verminderd aantal trombocyten vastgesteld. Bij sommige apen werden ernstige dalingen in het aantal trombocyten waargenomen die gepaard gingen met een toename van bloedingen of blauwe plekken. De trombocytenaantallen normaliseerden wanneer de behandeling werd stopgezet, maar daalden nog meer wanneer de toediening van inotersen werd hervat. Dit wijst op een immunologisch gerelateerd mechanisme.

Bij alle diersoorten die getest werden, werd een uitgebreide en aanhoudende opname van inotersen waargenomen door verschillende celtypen in meerdere organen, waaronder monocyt/macrofagen, proximale tubulesepitheel in de nieren, Kupffercellen van de lever en histiocytische celinfiltraten in lymfeklieren en op injectieplaatsen. Bij ratten ging de accumulatie van inotersen in de nieren gepaard met proteïnurie bij 13,4 maal de humane AUC bij de aanbevolen therapeutische dosis inotersen. Daarnaast werd bij muizen en ratten een daling van het thymusgewicht waargenomen als gevolg van lymfocytendepletie. Bij apen werd perivasculaire celinfiltratie door lymfocyt/histocyt waargenomen in verschillende organen. Deze pro-inflammatoire veranderingen in organen werden waargenomen bij 1,4 tot 6,6 maal de humane AUC bij de aanbevolen therapeutische dosis bij alle diersoorten die getest werden en gingen gepaard met verhogingen van verschillende cytokinen/chemokinen in het plasma.

Genotoxiciteit/carcinogeniteit

Inotersen vertoonde geen genotoxisch potentieel *in vitro* en *in vivo* en was niet carcinogeen bij transgene rasH2-muizen.

Subcutane toediening van inotersen aan Sprague-Dawley-ratten gedurende maximaal 94 weken in een dosering van 0,5, 2 en 6 mg/kg/week resulteerde in een dosisgerelateerde incidentie van subcutane pleomorfe fibrosarcomen en subcutane fibrosarcomen (monomorf type) op de injectieplaats of in het gebied rond de injectieplaats bij 2 en 6 mg/kg/week. De relevantie van deze bevindingen voor de mens wordt gering geacht.

Reproductietoxicologie

Bij muizen en konijnen liet inotersen geen effecten zien op de vruchtbaarheid, embryo-foetale of postnatale ontwikkeling in een dosering equivalent aan ongeveer 3 maal de maximale aanbevolen dosis bij de mens. Bij muizen was de overdracht van inotersen in melk laag. Inotersen is echter niet farmacologisch actief bij muizen en konijnen. Daarom konden alleen effecten die verband houden met de chemie van inotersen in deze onderzoeken worden vastgesteld. Toch werd bij muizen geen effect op de embryo-foetale ontwikkeling waargenomen met een voor muizen specifiek analoog van inotersen, waarbij de mRNA-expressie van TTR met ~60 % werd geremd (individueel bereik tot 90 %-reductie).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties

Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

Tegsedi kan gedurende maximaal 6 weken ongekoeld bewaard worden beneden 30 °C. Wanneer het niet binnen 6 weken wordt gebruikt, moet het worden afgevoerd.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1,5 ml oplossing in een voorgevulde spuit van helder type-1-glas.

Voorgevormde verpakking met afscheurdeksel.

Verpakkingsgrootten van 1 of 4 voorgevulde spuiten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Tegsedi moet voorafgaand aan toediening visueel geïnspecteerd worden. De oplossing moet helder en kleurloos tot lichtgeel zijn. Als de oplossing troebel is of zichtbare vreemde deeltjes bevat, mag de inhoud niet geïnjecteerd worden.

Elke voorgevulde spuit mag slechts één keer gebruikt worden en moet vervolgens in een afvalcontainer voor scherpe voorwerpen (naaldencontainer) worden geplaatst voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1296/001

EU/1/18/1296/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06 juli 2018

Datum van laatste verlenging: 23 maart 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE.II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat Tegsedi in elke lidstaat op de markt wordt gebracht, moet de vergunninghouder met de nationale bevoegde instantie overeenstemming hebben bereikt over de inhoud en vormgeving van het educatief materiaal, waaronder de communicatiemedia, distributiemodaliteiten en eventuele andere aspecten van het programma.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar Tegsedi op de markt wordt gebracht alle patiënten die de producten naar verwachting toegediend zullen krijgen een patiëntenwaarschuwingskaart ontvangen (portefeuilleformaat), met als doel de belangrijke vastgestelde

risico's op trombocytopenie, glomerulonefritis, hepatotoxiciteit, het belangrijke mogelijke risico op oculaire toxiciteit als gevolg van vitamine A-deficiëntie, afstoting van het levertransplantaat te voorkomen en/of tot een minimum te beperken, en om patiënten te herinneren:

- de kaart te allen tijde bij zich te dragen tijdens de behandeling en gedurende 8 weken na stopzetting van de behandeling;
- aan de lijst van symptomen en verschijnselen van trombocytopenie, glomerulonefritis, hepatotoxiciteit, oculaire toxiciteit als gevolg van vitamine A-deficiëntie en afstoting van het levertransplantaat, waarbij wordt benadrukt dat deze symptomen en verschijnselen ernstig of levensbedreigend kunnen zijn, en waarbij patiënten geadviseerd worden om onmiddellijk hun arts te bellen of naar de dienst spoedeisende hulp te gaan wanneer deze tekenen en symptomen optreden;
- alle bloed- en urineonderzoeken te laten uitvoeren die door hun arts gepland worden;
- een lijst bij te houden van alle andere geneesmiddelen die zij gebruiken voor eventuele bezoeken aan een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Naast een geheugensteun met de contactgegevens van de arts van de patiënt en een telefoonnummer voor meldingen, moet de patiëntenkaart tevens:

- beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg waarschuwen dat de patiënt Tegsedi gebruikt, met vermelding van de indicatie en de belangrijkste bezorgdheden omtrent de veiligheid;
- beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg adviseren dat, omwille van de risico's op trombocytopenie en glomerulonefritis, patiënten gedurende de hele behandeling met inotersen ten minste om de 2 weken hun trombocytenaantal en ten minste om de 3 maanden hun eiwit/creatinineratio in urine en geschatte glomerulaire filtratiesnelheid moeten laten controleren of vaker, naargelang klinisch aangewezen is, op basis van een voorgeschiedenis van chronische nierziekte en/of renale amyloïdose;
- beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg adviseren dat wanneer het trombocytenaantal beneden $25 \times 10^9/l$ daalt, de behandeling met Tegsedi definitief moet worden stopgezet en behandeling met corticosteroïden wordt aanbevolen;
- beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg adviseren dat het trombocytenaantal, de UPCR en eGFR gedurende 8 weken na stopzetting van de behandeling moeten worden gecontroleerd;
- beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg adviseren dat wanneer glomerulonefritis wordt bevestigd, de behandeling met Tegsedi definitief moet worden stopgezet en moet worden overwogen om de behandeling met immunosuppressiva vroegtijdig op te starten;
- beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg adviseren dat Tegsedi gecontra-indiceerd is bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. De leverfunctie moet worden beoordeeld voordat een behandeling met Tegsedi wordt opgestart. Een klinische beoordeling en meting middels leverfunctietests moeten onmiddellijk, bij voorkeur binnen 72 uur, plaatsvinden bij patiënten die symptomen melden die kunnen duiden op leverletsel. Een dosisonderbreking dient overwogen te worden totdat de klinische beoordeling en de beoordeling van de leverfunctie hebben plaatsgevonden;
- beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg adviseren dat behandeling met Tegsedi definitief moet worden stopgezet in geval van geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel;
- beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg adviseren dat de leverenzymen 4 maanden na aanvang van de behandeling met Tegsedi en vervolgens jaarlijks, of vaker naargelang klinisch is aangewezen, moeten worden gemeten om gevallen van leverfunctiestoornis op te sporen. Tijdens behandeling met Tegsedi moeten patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan, worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van afstoting van het transplantaat. Bij deze patiënten moeten maandelijks leverfunctietests worden uitgevoerd;

- beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg adviseren dat wanneer patiënten oculaire symptomen ontwikkelen die compatibel zijn met vitamine A-deficiëntie, verwijzing voor oftalmologisch onderzoek wordt aanbevolen;
- beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg adviseren dat stopzetting van de behandeling met Tegsedi moet worden overwogen bij patiënten bij wie tijdens de behandeling afstoting van het levertransplantaat optreedt.

BIJLAGE.III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tegsedi 284 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
inotersen

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat 189 mg inotersen (als inotersennatrium).
Elke voorgevulde spuit bevat 284 mg inotersen (als inotersennatrium) in 1,5 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: zoutzuur, natriumhydroxide, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 voorgevulde spuit
4 voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Hier optillen en opentrekken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

Kan na aflevering aan de patiënt gedurende 6 weken beneden 30 °C worden bewaard. Afvoeren indien niet gebruikt.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Tegsedi

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

AFSCHEURDEKSEL VAN VOORGEVORMDE VERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tegsedi 284 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
inotersen

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Akcea Therapeutics

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

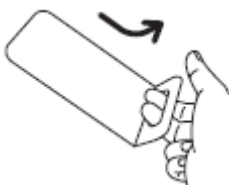
EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Subcutaan gebruik



1. Buig en breek af



2. Trek open

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD**

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Tegsedi 284 mg injectievloeistof
inotersen
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Tegsedi 284 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit inotersen

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Tegsedi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Tegsedi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Tegsedi bevat de werkzame stof inotersen. Inotersen wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met erfelijke transthyretineamyloïdose. Erfelijke transthyretineamyloïdose is een genetische ziekte waarbij er zich kleine vezels van een eiwit, transthyretine genaamd, in de organen van uw lichaam ophopen waardoor ze niet meer goed werken. Tegsedi wordt gebruikt wanneer de ziekteklachten van polyneuropathie (zenuwschade) veroorzaakt.

Inotersen is een soort geneesmiddel dat bekend is als een antisense-oligonucleotideremmer. Het werkt door de aanmaak van transthyretine door de lever te verminderen en verkleint daardoor het risico dat vezels van transthyretine in de organen van het lichaam worden afgezet en klachten veroorzaken.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Onderzoeken tonen aan dat u zeer weinig bloedplaatjes heeft. Bloedplaatjes zijn de cellen in uw bloed die samenhechten om uw bloed te helpen stollen.
- Onderzoeken van nierfunctie of eiwit in de urine tonen tekenen van ernstige nierproblemen.
- U heeft een ernstig verminderde leverfunctie (leverfunctiestoornis).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Voordat u met Tegsedi wordt behandeld, zal uw arts uw bloedcellen, leverfunctie, nierfunctie vitamine A- en eiwitgehalte in uw urine meten. U kunt ook worden getest om er zeker van te zijn dat u niet zwanger bent. Tenzij expliciet aanbevolen door uw arts, wordt u alleen met Tegsedi behandeld als al deze resultaten een aanvaardbaar niveau hebben en uw zwangerschapstest negatief is. Tijdens de behandeling zal uw arts deze controles regelmatig herhalen. Het is belangrijk dat u regelmatig dit bloed- en urineonderzoek laat doen zolang u Tegsedi gebruikt.

Trombocytopenie

Tegsedi kan het aantal cellen in het bloed die verantwoordelijk zijn voor de stolling van het bloed (bloedplaatjes) verminderen. Dit kan op enig moment tijdens de behandeling met Tegsedi leiden tot een aandoening bekend als trombocytopenie (zie rubriek 4). Als u onvoldoende bloedplaatjes heeft, zoals bij trombocytopenie, bestaat de kans dat uw bloed niet snel genoeg stolt om een bloeding te stoppen. Dit kan leiden tot blauwe plekken, maar ook tot andere, ernstigere problemen zoals hevige bloedingen en inwendige bloedingen. Voorafgaand aan de behandeling en regelmatig gedurende de hele behandeling met Tegsedi zal uw arts het aantal bloedplaatjes in uw bloed controleren. Het is belangrijk dat uw bloed regelmatig wordt gecontroleerd zolang u Tegsedi gebruikt vanwege het risico op ernstige bloedingen door een laag aantal bloedplaatjes. Als u met Tegsedi stopt, moet uw bloedspiegel gedurende 8 weken na stopzetting worden gecontroleerd.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts bij onverklaarde blauwe plekken of een huiduitslag met kleine, rode vlekken die op de huid verschijnen (petechiën), een bloeding uit een snijwond in de huid die niet stopt of blijft sijpelen, bloeding van tandvlees of neus, bloed in urine of ontlasting, bloeding in het oogwit. Roep onmiddellijk hulp in bij nekstijfheid of ongewone en ernstige hoofdpijn omdat deze klachten veroorzaakt kunnen worden door een bloeding in de hersenen.

Glomerulonefritis/nierproblemen

Glomerulonefritis is een aandoening van uw nieren waarbij de nieren niet goed werken door ontsteking en nierbeschadiging. Sommige patiënten die met inotersen werden behandeld, kregen deze aandoening. Klachten van glomerulonefritis zijn schuimende urine, roze of bruine urine, bloed in de urine en minder plassen dan normaal.

Bij sommige patiënten die met inotersen werden behandeld, ontstond ook een verslechtering van hun nierfunctie zonder glomerulonefritis.

Voorafgaand aan de behandeling en regelmatig tijdens de behandeling met Tegsedi zal uw arts uw nierfunctie controleren. Het is belangrijk dat uw bloed regelmatig wordt gecontroleerd zolang u Tegsedi gebruikt vanwege het risico op nierproblemen. Als u met Tegsedi stopt, moet uw nierfunctie gedurende 8 weken na stopzetting worden gecontroleerd. Als u glomerulonefritis krijgt, zal uw arts u voor deze aandoening behandelen.

Vitamine A-tekort

Tegsedi kan het gehalte aan vitamine A (ook retinol genaamd) in uw lichaam verlagen. Uw arts zal dit meten, en als dit gehalte al laag is, moet dit gecorrigeerd worden en moeten eventuele klachten verdwenen zijn voordat u met Tegsedi wordt behandeld. Klachten van een laag gehalte aan vitamine A zijn:

- Droge ogen, slecht zicht, verminderd nachtzicht, wazig of troebel zicht

Als u problemen heeft met uw zicht of andere oogproblemen heeft terwijl u Tegsedi gebruikt, moet u contact opnemen met uw arts. Uw arts kan u doorverwijzen naar een oogspecialist voor oogcontrole, als dit nodig is.

Uw arts zal u vragen om dagelijks een vitamine A-supplement in te nemen tijdens de behandeling met Tegsedi.

Zowel een teveel als een tekort aan vitamine A kunnen de ontwikkeling van uw ongeboren baby schaden. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten daarom een mogelijke zwangerschap uitsluiten voordat zij starten met de behandeling met Tegsedi en zij moeten effectieve anticonceptie toepassen (zie de rubriek “*Zwangerschap en borstvoeding*” hieronder).

Als u zwanger wilt worden, moet u met inotersen en ook met vitamine A-supplementen stoppen en ervoor zorgen dat uw vitamine A-gehalte weer op een normaal niveau is voordat u zwanger probeert te worden.

Als u ongepland zwanger wordt, moet u met inotersen stoppen. Door de langdurige werking van Tegsedi, is het echter mogelijk dat uw verlaagd vitamine A-gehalte blijft aanhouden. Het is niet bekend of doorgaan met uw vitamine A-supplement van 3.000 IE per dag in het eerste trimester van uw zwangerschap schadelijk is voor uw ongeboren kind, maar u mag in ieder geval geen hogere dosis nemen. In het tweede en derde trimester van uw zwangerschap moet u het vitamine A-supplement hervatten als uw vitamine A-gehalte nog niet normaal is, wegens het risico op een tekort aan vitamine A in het derde trimester.

Leverletsel en levercontrole

Tegsedi kan ernstige problemen met de lever veroorzaken. Voordat u inotersen gaat gebruiken, moet er bij u een bloedonderzoek worden gedaan om te controleren of uw lever werkt zoals zou moeten. Deze bloedonderzoeken zullen tijdens uw behandeling met dit geneesmiddel ook regelmatig moeten worden herhaald. Het is belangrijk dat deze bloedonderzoeken regelmatig blijven plaatsvinden zolang u dit geneesmiddel gebruikt.

Afstoting levertransplantaat

Als u in het verleden een levertransplantaat hebt ontvangen, neem dan voordat u Tegsedi gebruikt contact op met uw arts. Er zijn meldingen ontvangen van patiënten die met Tegsedi werden behandeld en bij wie afstoting van de levertransplantatie optrad. Tijdens de behandeling met Tegsedi controleert uw arts u hier regelmatig op.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Tegsedi mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Tegsedi nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Het is belangrijk dat u uw arts inlicht als u reeds behandeld wordt met een van de volgende geneesmiddelen:

- geneesmiddelen ter voorkoming van bloedstolsels of die het aantal bloedplaatjes in uw bloed verminderen, bijv. acetylsalicylzuur, heparine, warfarine, clopidogrel, rivaroxaban en dabigatran;
- geneesmiddelen die uw nierfunctie kunnen veranderen of de nieren kunnen beschadigen, bijv. sulfonamiden (gebruikt als een antibacterieel middel), aniliden (gebruikt voor de behandeling van koorts, pijnscheuten en pijn), aldosteronantagonisten (gebruikt als een plasmiddel) en natuurlijke opiumalkaloïden en andere opioïden (morfineachtige pijnstillers, gebruikt voor de behandeling van pijn).

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Tegsedi verlaagt het vitamine A-gehalte in uw lichaam. Vitamine A is nodig voor een normale ontwikkeling van de foetus tijdens de zwangerschap. Het is niet bekend of het gebruik van vitamine A-supplementen de kans op een vitamine A-tekort (dat een invloed kan hebben op uw ongeboren baby) kan voorkomen (zie *“Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”* hierboven). Als u een vrouw bent in de vruchtbare leeftijd, moet u effectieve anticonceptie toepassen en moet een eventuele zwangerschap worden uitgesloten voordat u met de behandeling met Tegsedi begint.

Zwangerschap

U mag Tegsedi niet gebruiken als u zwanger bent, tenzij uw arts u dit uitdrukkelijk heeft aanbevolen.

Borstvoeding

Inotersen kan in de moedermelk overgaan. Een risico voor het kind dat borstvoeding krijgt, kan niet worden uitgesloten. Vraag uw arts of u met borstvoeding moet stoppen of met de behandeling met Tegsedi moet stoppen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het gebruik van Tegsedi bleek geen invloed te hebben op de rijvaardigheid of het gebruik van machines.

Tegsedi bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 1,5 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering Tegsedi is één dosis van 284 mg inotersen.

Doses moeten eenmaal per week worden toegediend. Alle volgende doses moeten eenmaal per week telkens op dezelfde dag worden geïnjecteerd.

Toedieningsweg en toedieningswijze

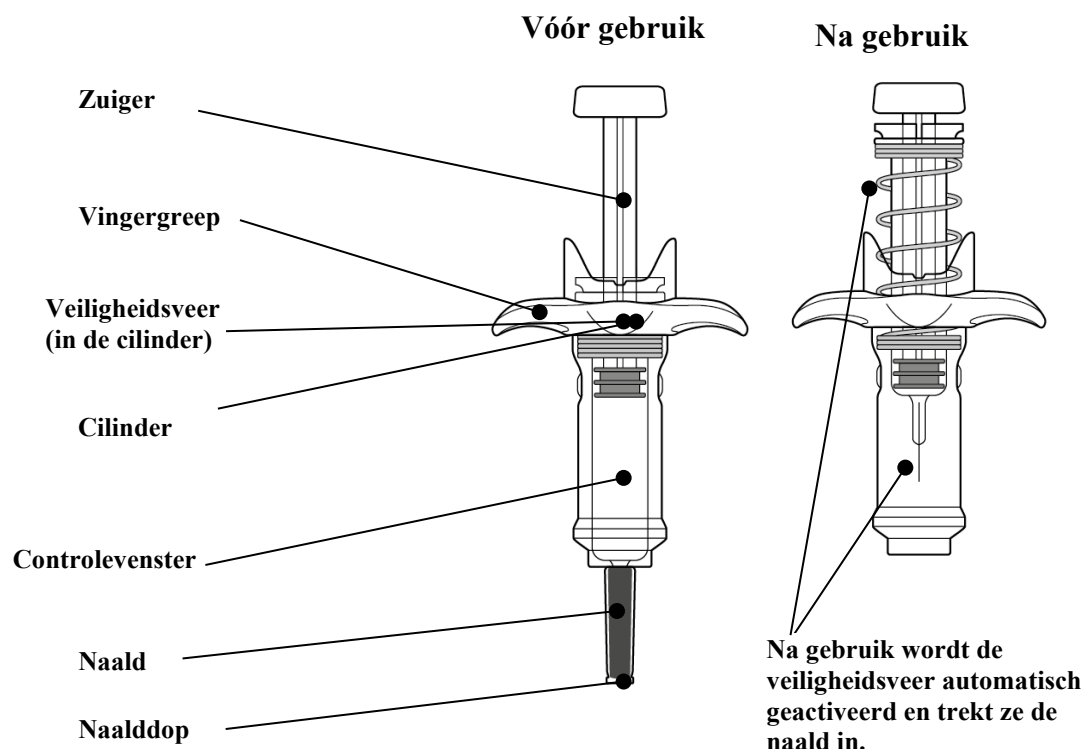
Tegsedi is uitsluitend bestemd voor injectie onder de huid (subcutaan gebruik).

Instructies voor gebruik

Voordat u uw voorgevulde spuit gebruikt, moet uw arts u of uw zorgverlener tonen hoe u de spuit correct gebruikt. Als u of uw zorgverlener vragen heeft, stel deze dan aan uw arts.

Lees de instructies voor gebruik voordat u uw voorgevulde spuit begint te gebruiken en telkens wanneer u een herhaalrecept krijgt. Er kan nieuwe informatie in staan.

Gids voor de onderdelen



Elke voorgevulde spuit bevat één dosis en is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

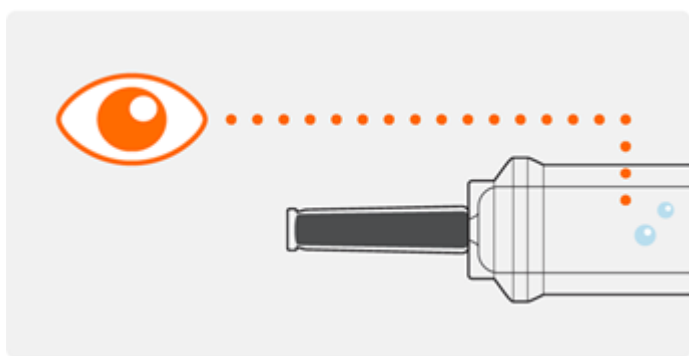
WAARSCHUWINGEN
De naalddop niet verwijderen totdat u bij Stap 6 van deze instructies komt en klaar bent om Tegsedi te injecteren; Uw spuit niet met een andere persoon delen of hergebruiken; Niet gebruiken als de voorgevulde spuit op een hard oppervlak is gevallen of beschadigd is; De voorgevulde spuit niet in de vriezer bewaren; Als een van de vorige zaken van toepassing is, werp de voorgevulde spuit dan weg in een prikbestendige container (naaldencontainer) en gebruik een nieuwe voorgevulde spuit.
VOORBEREIDING
1. Verzamel alle benodigdheden
- 1 voorgevulde spuit uit de koelkast - 1 alcoholdoekje (niet bijgeleverd) - 1 gaasje of watje (niet bijgeleverd) - 1 prikbestendige container (naaldencontainer) (niet bijgeleverd) Het geneesmiddel niet injecteren voordat u alle benodigdheden heeft verzameld.

2. Voorbereiding voor het gebruik van uw voorgevulde spuit

- ☐ Neem de plastic voorgevormde verpakking uit de doos en controleer de uiterste houdbaarheidsdatum. Niet gebruiken wanneer de uiterste houdbaarheidsdatum is verstreken.
- ☐ Laat de voorgevulde spuit vóór het injecteren gedurende 30 minuten op kamertemperatuur (20 °C tot 25 °C) komen. De voorgevulde spuit **niet** op een andere manier verwarmen. Bijvoorbeeld **niet** verwarmen in een magnetron of heet water, of in de nabijheid van andere hittebronnen.
- ☐ Neem de voorgevulde spuit uit de voorgevormde verpakking door de spuit aan de cilinder vast te nemen.

De zuiger **niet** bewegen.

3. Controleer het geneesmiddel in de voorgevulde spuit

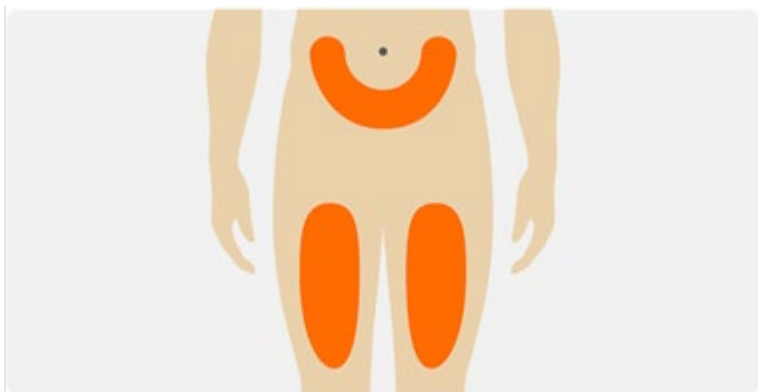


Kijk door het controlevenster om na te gaan of de oplossing helder is en kleurloos tot lichtgeel van kleur. Het is normaal dat u in de oplossing luchtbelletjes ziet. Daar hoeft u niets aan te doen.

De oplossing **niet** gebruiken als deze er troebel of verkleurd uitziet of deeltjes bevat.

Als de oplossing er troebel of verkleurd uitziet of deeltjes bevat, werp de voorgevulde spuit dan weg in een prikbestendige container (naaldencontainer) en gebruik een nieuwe voorgevulde spuit.

4. Kies de injectieplaats



Kies een injectieplaats op uw buik of de voorkant van uw dij.

De buitenkant van de bovenarm kan ook als injectieplaats worden gebruikt wanneer Tegsedi door een zorgverlener wordt toegediend.

Niet injecteren in een gebied van 3 cm rond de navel.

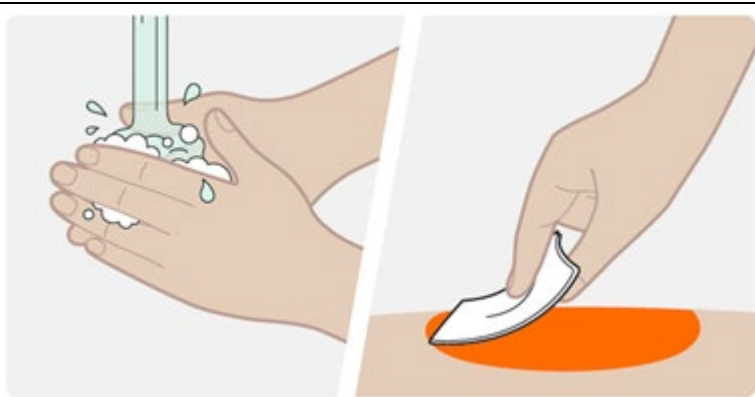
Niet telkens op dezelfde plaats injecteren.

Niet injecteren op plekken waar de huid gekneusd, gevoelig, rood of hard is.

Niet injecteren in tatoeages, littekens of beschadigde huid.

	Niet injecteren door de kleding heen.
--	--

5. Reinig de injectieplaats



Was uw handen met water en zeep. Reinig de injectieplaats met een alcoholdoekje in een draaiende beweging. Laat de huid aan de lucht drogen. De injectieplaats niet meer aanraken vóór de injectie.

INJECTIE

6. Verwijder de naalddop



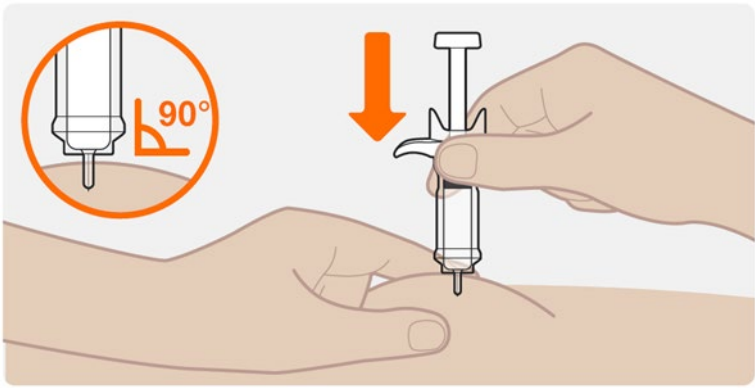
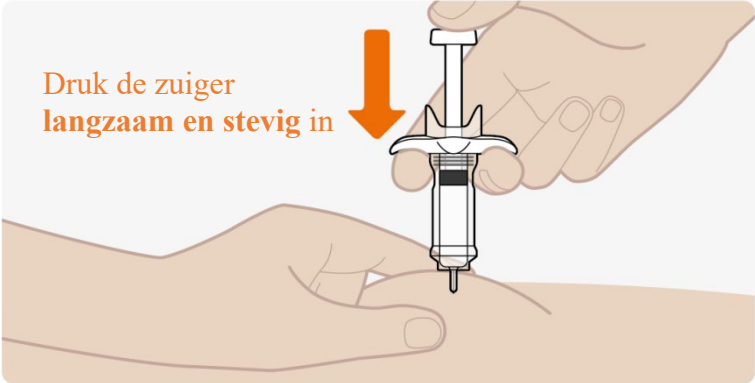
Houd de voorgevulde spuit aan de cilinder vast met de naald van u weg gericht.

Verwijder de naalddop door deze in een rechte beweging van de spuit te trekken. Niet eraf draaien. Mogelijk ziet u een druppel vloeistof aan het uiteinde van de naald. Dat is normaal.

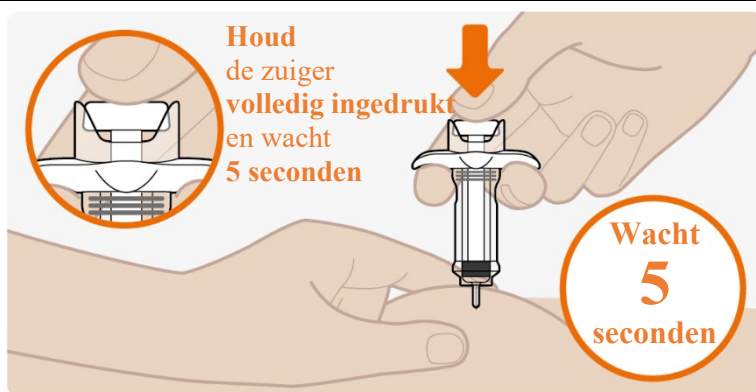
Houd uw handen weg van de zuiger om te vermijden dat u de zuiger indrukt voordat u klaar bent om te injecteren.

De naalddop **niet** verwijderen totdat u gaat injecteren.

De dop er **niet** af trekken terwijl u de voorgevulde spuit bij de zuiger vasthoudt. Houd de spuit altijd bij de cilinder vast.

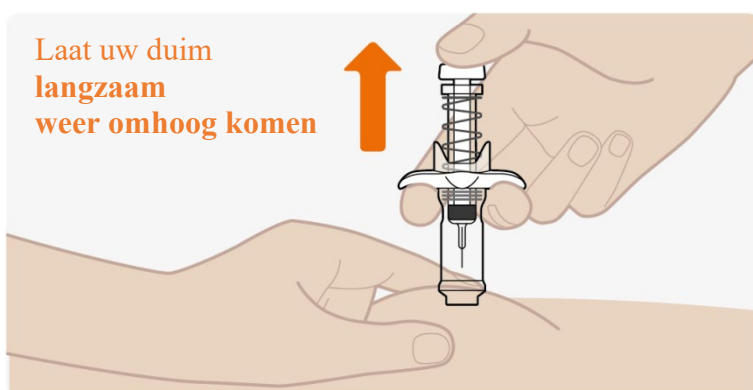
	Laat de naald met geen enkel oppervlak in aanraking komen. Eventuele luchtbelletjes in de voorgevulde spuit niet verwijderen. De naalddop niet terug op de voorgevulde spuit plaatsen.
7. Breng de naald in	
	Houd de voorgevulde spuit vast in 1 hand. Houd de huid rond de injectieplaats vast zoals uw zorgverstreker u dat heeft uitgelegd. Of u knijpt de huid op de injectieplaats zachtjes samen of u geeft de injectie zonder de huid samen te knijpen. Breng de naald langzaam in op de gekozen injectieplaats in een hoek van 90° totdat de naald volledig is ingebracht. De voorgevulde spuit niet bij de zuiger vasthouden of tegen de zuiger duwen om de naald in te brengen.
8. Begin met injecteren	
	Druk de zuiger langzaam en stevig helemaal in totdat het geneesmiddel is geïnjecteerd. Zorg ervoor dat de naald volledig in de huid op de injectieplaats blijft terwijl u het geneesmiddel injecteert. Het is belangrijk dat u de zuiger helemaal indrukt. Uw voorgevulde spuit kan een klik-geluid maken terwijl u de zuiger aan het indrukken bent. Dat is normaal. Dit betekent niet dat u klaar bent met injecteren. Naar het einde van de injectie toe kan het lastiger worden om de zuiger in te drukken. Druk de zuiger dan wat harder in om ervoor te zorgen dat hij zo ver mogelijk wordt ingedrukt. Laat de zuiger niet los.

9. Druk de zuiger in



Druk aan het einde van de injectie stevig op de zuiger. Houd de zuiger volledig ingedrukt en wacht **5 seconden**. Als u de zuiger te snel loslaat, kan een deel van het geneesmiddel verloren gaan. De zuiger zal automatisch omhoog komen, wat erop wijst dat u hem volledig heeft ingedrukt. Druk hem opnieuw in als de zuiger niet automatisch omhoog komt.

10. Beëindig de injectie



Laat de zuiger langzaam omhoog komen en laat de veiligheidsveer de zuiger automatisch naar boven drukken.

De naald moet nu veilig in de voorgevulde spuit zijn getrokken en de veer van het veiligheidsmechanisme moet zichtbaar zijn aan de buitenkant van de zuiger.

Wanneer de zuiger tot stilstand komt, is de injectie klaar.

Wanneer de zuiger niet automatisch omhoog gaat wanneer u de druk loslaat, betekent dit dat de veiligheidsveer niet geactiveerd is. Dan moet u de zuiger opnieuw, maar harder, indrukken.

De zuiger **niet** met de hand omhoog trekken. Trek de hele voorgevulde spuit in een rechte beweging uit de huid.

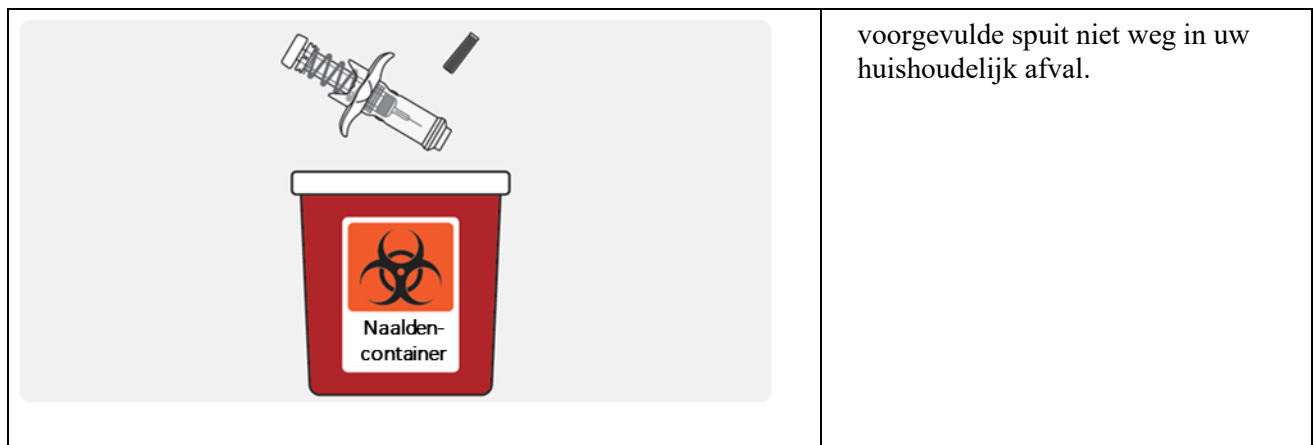
Probeer de dop **niet** opnieuw op de ingetrokken naald te plaatsen.

Niet over de injectieplaats wrijven.

VERWIJDERING EN VERWERKING

Verwijder de gebruikte voorgevulde spuit

Doe de gebruikte voorgevulde spuit meteen na gebruik in een naaldencontainer. Werp de



Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker of ga onmiddellijk naar de dienst spoedeisende hulp van een ziekenhuis, ook wanneer u geen klachten heeft.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u uw dosis Tegsedi bent vergeten, moet u uw volgende dosis zo snel mogelijk toegediend krijgen, tenzij de volgende dosis binnen twee dagen gepland is. In dat geval moet de vergeten dosis worden overgeslagen en moet de volgende dosis op het geplande tijdstip worden toegediend.

Neem **geen** dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop alleen met het gebruik van dit middel wanneer uw arts u dit heeft opgedragen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Als u een van de volgende bijwerkingen krijgt, stop dan met het gebruik van Tegsedi en neem onmiddellijk contact op met uw arts:

- Klachten die kunnen wijzen op glomerulonefritis (waarbij uw nieren niet goed werken), zoals schuimende urine, roze of bruine urine, bloed in de urine of minder vaak plassen dan normaal. Glomerulonefritis komt vaak voor als bijwerking van inotersen (komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers).
- Klachten die kunnen wijzen op trombocytopenie (waarbij het bloed niet gaat stollen vanwege een laag aantal bloedplaatjes), zoals onverklaarde blauwe plekken of een huiduitslag met kleine, rode vlekken die op de huid verschijnen (petechiën), bloeding uit een snijwond van de huid die niet stopt of blijft sijpelen, bloeding van tandvlees of neus, bloed in urine of ontlasting of bloeding in het oogwit. Een laag aantal bloedplaatjes komt zeer vaak voor als bijwerking van inotersen (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers).
- Klachten die kunnen wijzen op leverletsel, zoals gele verkleuring van de ogen of de huid, of donkere urine, wat gepaard kan gaan met een jeukende huid, pijn rechts in de bovenbuik, verminderde eetlust, sneller een bloeding of blauwe plek krijgen dan gewoonlijk, of zich moe voelen.

Roep onmiddellijk hulp in bij nekstijfheid of ongewone en ernstige hoofdpijn omdat deze klachten veroorzaakt kunnen worden door een bloeding in de hersenen.

Andere bijwerkingen

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Vermindering van het aantal rode bloedcellen waardoor de huid bleek kan worden en zwakte of kortademigheid kan ontstaan (anemie)
- Hoofdpijn
- Braken of misselijkheid
- Verhoging van de lichaamstemperatuur
- Koude rillingen
- Pijn, roodheid, jeuk of blauwe plek op de injectieplaats
- Zwelling van enkels, voeten of vingers (perifeer oedeem)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Een toename van het aantal witte bloedcellen die eosinofielen worden genoemd in uw bloed (eosinofilie)
- Verminderde eetlust
- Gevoel van flauwte of duizeligheid, vooral bij het opstaan (lage bloeddruk, hypotensie)
- Blauwe plekken
- Ophoping van bloed in de weefsels, wat kan lijken op ernstige blauwe plekken (hematoom)
- Jeuk
- Huiduitslag
- Nierbeschadiging die leidt tot een slechte werking van de nieren of tot nierfalen
- Veranderingen in de resultaten van uw bloed- en urineonderzoeken (dit kan wijzen op een beschadiging van de lever of nieren)
- Griepachtige klachten, zoals hoge temperatuur, pijnscheuten en koude rillingen (influenza-achtige ziekte)
- Zwelling of verkleuring van de huid op de injectieplaats

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Allergische reactie

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos, voorgevormde verpakking en voorgevulde spuit na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Tegsedi kan gedurende maximaal 6 weken buiten de koelkast bewaard worden beneden 30 °C.

Wanneer het middel niet in de koelkast wordt bewaard en niet binnen 6 weken wordt gebruikt, moet het worden afgevoerd.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de inhoud troebel is of deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw

apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is inotersen.
- Elke ml bevat 189 mg inotersen (als inotersennatrium). Elke voorgevulde spuit bevat 284 mg inotersen (als inotersennatrium) in 1,5 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn water voor injecties, natriumhydroxide en zoutzuur (zie "*Tegsedi bevat natrium*" in rubriek 2).

Hoe ziet Tegsedi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Tegsedi is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde spuit.

Tegsedi is verkrijgbaar in verpakkingsgrootten van 1 of 4 voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.