sobi

Tegsedi 284 mg
Injektionslösung in einer Fertigspritze

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:

Siehe Tabelle 1

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) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) ist oder deren geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 45 ml/min/1,73 m^2 beträgt (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle 1 Inotersen-Überwachung und Dosierungsempfehlungen entsprechend der Thrombozytenzahl

Thrombozytenzahl (×10^9/l)	Häufigkeit der Überwachung	Dosierung
> 100	Alle 2 Wochen	Die wöchentliche Dosierung sollte fortgesetzt werden.
≥ 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 Wiederaufnahme der Behandlung sollte die Dosierungsfrequenz 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 Dosierungsfrequenz 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 Antikoagulanzien oder Thrombozytenaggregationshemmern und/oder schwere Blutungsereignisse in der Vorgeschichte.
† 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 × 10^9/l abbrechen, sollten die Therapie nicht wieder aufnehmen.

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.

Injektionsstellen sind Abdomen, Oberschenkelbereich oder der äußere Bereich des Oberarms. Es ist wichtig, die Injektionsstellen 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 Injektionsstelle vermieden werden.

Die Fertigspritze sollte vor der Injektion Raumtemperatur erreicht haben. Sie sollte mindestens 30 Minuten vor Anwendung aus dem Kühlschrank genommen werden. An-

dere 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) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) vor der Behandlung.

Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 45 ml/min/1,73 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 Thrombozytenzahl 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 ≥ dem Doppelten der Normobergrenze aufweisen oder deren eGFR-Wert < 60 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 ≥ 2 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 Leberfunktions-

tests 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 Tegsedi 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 Tegsedi verzichtet werden soll/die Behandlung mit Tegsedi 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 (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4

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 Thrombozytenzahl 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 Thrombozytenzahl unter den Normalwert (140×10^9/l) beobachtet; bei 23 % der mit Inotersen behandelten Patienten und 2 % der Patienten, die Placebo erhielten, wurden Reduktionen auf Werte unter 100×10^9 /l beobachtet. Bei 10,7 % der mit Inotersen behandelten Patienten wurden bestätigte Thrombozytenzahlen $< 75 \times 10^9$/l beobachtet. Drei (3 %) Patienten entwickelten Thrombozytenzahlen $< 25 \times 10^9$/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 spätes 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 anzuzeigen über:

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sollten eine unterstützende medizinische Versorgung einschließlich einer Beratung durch medizinisches Fachpersonal und eine engmaschi-

ge 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.

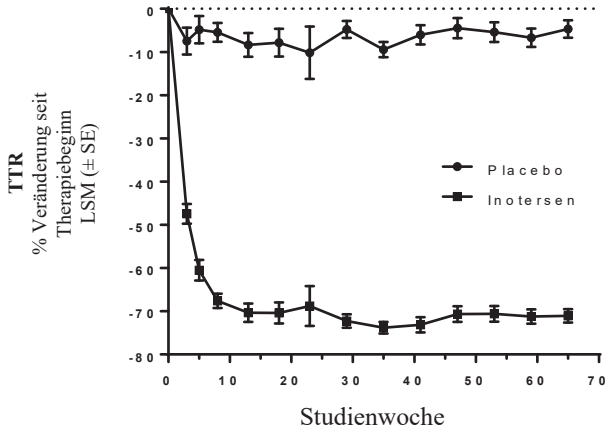
Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 Stadium1 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) ≥ 10 und ≤ 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

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		Orthostasesyndrom Hypotonie Hämatom		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen Übelkeit			
Leber- und Gallenerkrankungen		Transaminasen erhöht		Arzneimittelinduzierter 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		

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



Transthyretin (TTR)
Kleinstquadrat-Mittelwerte (Least Squares Mean – LSM)
Standardfehler (Standard Error – SE)

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.

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 auf Seite 6). 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 auf Seite 6).

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.

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 Stadium 2	 42 (70,0) 18 (30,0)	 74 (66,1) 38 (33,9)
V30M TTR-Mutation[1], n (%) Ja Nein	 33 (55,0) 27 (45,0)	 56 (50,0) 56 (50,0)
Vorherige Behandlung mit Tafamidis oder Diflusinal[1], n (%) Ja Nein	 36 (60,0) 24 (40,0)	 63 (56,3) 49 (43,8)
hATTR-CM[2], n (%)	33 (55,0)	75 (66,4)
hATTR-PN-Krankheitsdauer[3] (Monate) Mittel (SD)	 64,0 (52,34)	 63,9 (53,16)
hATTR-CM-Krankheitsdauer[3] (Monate) Mittel (SD)	 34,1 (29,33)	 44,7 (58,00)

1 Basierend auf klinischer Datenbank

2 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 Vorgeschichte.

3 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)

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 Mittel (SD)	 60 74,75 (39,003)	 112 79,165 (36,958)	 59 48,68 (26,746)	 111 48,22 (27,503)
Veränderung in Woche 66 n LSM (SE) 95 % Konfidenzintervall LSM-Differenz (Tegsedi – Placebo) 95 % Konfidenzintervall p-Wert	 60 25,43 (3,225) 19,11, 31,75	 112 10,54 (2,397) 15,85, 15,24 –14,89 –22,55, –7,22 < 0,001	 59 12,94 (2,840) 7,38, 18,51	 111 4,38 (2,175) 0,11, 8,64 –8,56 –15,42, –1,71 0,015

Lebensqualität – Diabetische Neuropathie (Quality of Life-Diabetic Neuropathy – QoL)
Standardabweichung (SD)
Kleinstquadrat-Mittelwerte (Least Squares Mean – LSM)

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.

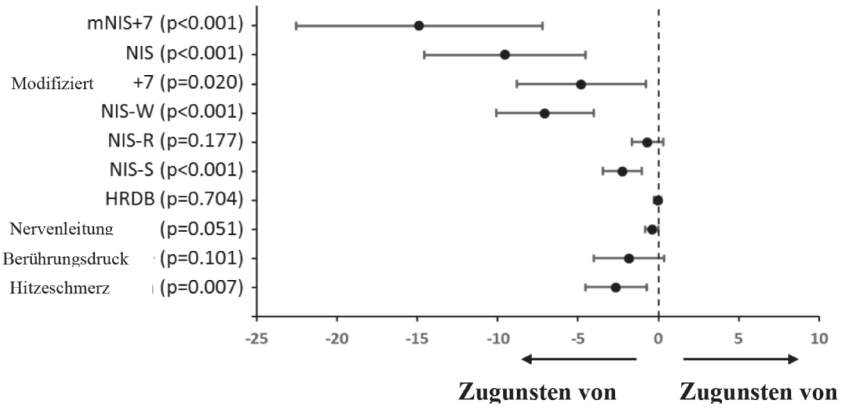
Elimination

Die Elimination von Inotersen umfasst sowohl die Metabolisierung im Gewebe als auch die Ausscheidung im Urin. Sowohl Inotersen als auch seine kürzeren Oligonu-

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

	mNIS+7			Norfolk QoL-DN		
		Veränderung seit Therapiebeginn (Inotersen – Placebo)			Veränderung seit Therapiebeginn (Inotersen – Placebo)	
Untergruppe	n (Placebo, Inotersen)	LSM-Unterschied (SE)	P-Wert	n (Placebo, Inotersen)	LSM-Unterschied (SE)	P-Wert
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

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



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)

kleotid-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 Nukleasen 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

14/05/2026

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

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt