

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tryngolza 80 mg Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Einzeldosis-Fertigpen enthält 80 mg Olezarsen (als Olezarsen-Natrium) in 0,8 ml Lösung.

Jeder ml enthält 100 mg Olezarsen (als Olezarsen-Natrium).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose bis gelbe Lösung mit einem pH-Wert von etwa 7,4 und einer Osmolalität von etwa 290 mosmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tryngolza wird angewendet bei erwachsenen Patienten ergänzend zu einer Diät zur Behandlung des genetisch bestätigten familiären Chylomikronämie-Syndroms (FCS).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Olezarsen beträgt 80 mg, verabreicht als subkutane Injektion einmal monatlich.

Versäumte Dosis

Wird eine Dosis versäumt, ist Tryngolza so bald wie möglich zu verabreichen. Anschließend ist die monatliche Dosierung ab dem Datum der zuletzt verabreichten Dosis wieder aufzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] ≥ 30 bis < 90 ml/min/1,73 m²) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Olezarsen wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht und darf bei diesen Patienten nur dann angewendet werden, wenn der zu erwartende klinische Nutzen das Risiko überwiegt.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin $\leq$ oberer Normalwert [ULN, *upper limit of normal*] und Aspartataminotransferase [AST] $>$ ULN oder Gesamtbilirubin $> 1-1,5 \times$ ULN bei beliebigem AST-Wert) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Olezarsen wurde bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht und darf bei diesen Patienten nur dann angewendet werden, wenn der zu erwartende klinische Nutzen das Risiko überwiegt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist ausschließlich für die subkutane Anwendung vorgesehen. Es darf nicht intramuskulär gegeben werden.

Jeder Fertigpen ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Patienten und/oder Betreuungspersonen müssen eine Einweisung in die Anwendung dieses Arzneimittels entsprechend der ausführlichen Gebrauchsanweisung am Ende der Packungsbeilage erhalten.

Dieses Arzneimittel soll im Bereich des Abdomens oder in die Oberschenkelvorderseite injiziert werden. Wenn eine medizinische Fachperson oder eine Betreuungsperson die Injektion verabreicht, kann auch die Rückseite des Oberarms als Injektionsstelle verwendet werden. Es darf nicht in Hautbereiche injiziert werden, an denen sich ein Hämatom befindet oder die empfindlich, gerötet oder verhärtet sind, und nicht in Narben oder geschädigte Haut. Auch der Bereich um den Nabel ist zu meiden.

Einige Patienten zeigen nach 6 Monaten möglicherweise kein Ansprechen auf die Behandlung. In solchen Fällen sollte der verschreibende Arzt je nach Einzelfall ein Absetzen von Olezarsen in Betracht ziehen.

Eine Gebrauchsanweisung zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung ist in Abschnitt 6.6 zu finden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Symptome wie ein diffuses Erythem und Schüttelfrost) wurden bei mit Tryngolza behandelten Patienten gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Auftreten einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion ist die Behandlung mit Tryngolza umgehend abubrechen und eine geeignete Therapie einzuleiten.

Allgemein

Zum Zeitpunkt der Marktzulassung lagen nur wenige Sicherheitsdaten zur Anwendung von Olezarsen bei FCS-Patienten vor. Während der klinischen Entwicklung wurden zwar keine schwerwiegenden Risiken wie Thrombozytopenie, Hepatotoxizität oder Nierentoxizität festgestellt, diese Nebenwirkungen wurden jedoch bei einigen Antisense-Oligonukleotiden beobachtet und können nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Anwendung bei Patienten mit niedrigen Thrombozytenzahlen

Manche Patienten mit FCS werden im Laufe der Zeit anfällig für Schwankungen der Thrombozytenzahl, die mit dem natürlichen Krankheitsverlauf und dem Fortschreiten der Erkrankung zusammenhängen. Es liegen nur wenige Daten zur Anwendung von Olezarsen bei FCS-Patienten mit einer Thrombozytenzahl $< 100\,000/\text{mm}^3$ vor.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 80-mg-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

In-vitro-Studien zeigen, dass Olezarsen kein Substrat oder Hemmer von Transportern ist, nicht mit stark an Plasmaprotein gebundenen Arzneimitteln interagiert und kein Hemmer oder Induktor von Cytochrom-P450 (CYP)-Enzymen ist. Oligonukleotid-Therapeutika wie Olezarsen sind in der Regel keine Substrate von CYP-Enzymen. Es ist daher nicht zu erwarten, dass Olezarsen durch Transporter, Plasmaproteinbindung oder CYP-Enzyme vermittelte Wechselwirkungen verursacht oder durch solche beeinflusst wird.

Tryngolza kann mit anderen lipidsenkenden Arzneimitteln, wie z. B. Statinen und Fibraten, angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Daten aus der Anwendung von Olezarsen bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Auswirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme soll vorzugsweise eine Anwendung von Tryngolza während der Schwangerschaft vermieden werden und gebärfähige Frauen müssen zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Olezarsen/Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden, ob Olezarsen Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Säuglinge hat oder welche Auswirkungen Olezarsen auf die Milchbildung bei behandelten Frauen hat (siehe Abschnitt 5.3).

Das nicht-konjugierte Antisense-Oligonukleotid (ASO), das die gleiche Nukleotidsequenz, aber kein N-Acetylgalactosamin (GalNAc) hat, wurde in sehr geringen Mengen in der Milch von lactierenden Mäusen gefunden. Arzneimittel auf Oligonukleotidbasis haben in der Regel eine schlechte orale

Bioverfügbarkeit. Aufgrund der schlechten oralen Bioverfügbarkeit dieses Arzneimittels gilt es als unwahrscheinlich, dass die geringen Mengen in der Muttermilch in gestillten Neugeborenen/Säuglingen zu klinisch relevanten Konzentrationen führen.

Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung zu unterbrechen ist/auf die Behandlung verzichtet werden soll. Dabei muss sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Auswirkung dieses Arzneimittels auf die Fertilität beim Menschen vor.

Bei Mäusen wurden keine unerwünschten Auswirkungen von Olezarsen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei FCS-Patienten waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Olezarsen Erytheme an der Injektionsstelle (17 %), Kopfschmerzen (16 %), Arthralgie (15 %) und Erbrechen (10 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgend beschriebenen Sicherheitsdaten spiegeln die Exposition gegenüber Olezarsen bei 89 Patienten mit FCS wider, die im Rahmen von klinischen Studien mindestens eine Dosis Olezarsen erhalten haben. Von diesen Patienten wurden 77 mindestens 6 Monate lang behandelt und 65 Patienten mindestens 12 Monate lang. Die durchschnittliche Behandlungsdauer bei diesen Patienten betrug 521 Tage (Bereich: 28 bis 1 080 Tage).

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist nach der folgenden Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie	Myalgie

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erythem an der Injektionsstelle	Hautverfärbung an der Injektionsstelle Schüttelfrost Schmerzen an der Injektionsstelle Schwellung an der Injektionsstelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit

Bei Olezarsen wurde Überempfindlichkeit beobachtet. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (darunter Symptome wie Bronchospasmus, diffuses Erythem, Gesichtsschwellung, Urtikaria, Schüttelfrost und Myalgien) wurden bei 2 Patienten in klinischen Studien beobachtet. Bei beiden Patienten handelte es sich um ein akutes Ereignis, das eine Behandlung erforderte und zum Absetzen der Behandlung führte.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Bei FCS-Patienten, die mit Olezarsen behandelt wurden, traten Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Diese Lokalreaktionen verliefen meist leicht und beinhalteten folgende Symptome: Erythem an der Injektionsstelle (17 %), Hautverfärbung (9 %), Schmerzen (6 %) und Schwellung (5 %). Diese Ereignisse sind entweder selbstbegrenzend oder können meist symptomatisch behandelt werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten genau überwacht und bei Bedarf unterstützend behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer (ATC)-Code: **noch nicht zugewiesen**

Wirkmechanismus

Olezarsen ist ein an triantennäres N-Acetylgalactosamin (GalNAc3) konjugiertes Antisense-Oligonukleotid, das den Abbau von Apolipoprotein C3 (ApoC-III) Boten-Ribonukleinsäure (mRNA) durch selektive Bindung an die mRNA bewirkt, was zur Ribonuklease H1 (RNase H1)-vermittelten Spaltung der ApoC-III-mRNA führt. Olezarsen ist perfekt komplementär zu der Stelle auf Chromosom 11, Position 116.833.046 bis 116.833.065, die dem Gen ApoC-III gemäß Ensembl Version 109 (GRCh38 build) des Homo-sapiens-Genoms entspricht. Dies führt zu spezifischen Reduktionen des ApoC-III-Proteins im Serum und in der Folge zu einer Senkung der Triglyceride im Plasma. Studien deuten darauf hin, dass ApoC-III sowohl den Triglyceridstoffwechsel als auch die hepatische Clearance von Chylomikronen und anderen triglyceridreichen Lipoproteinen reguliert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Wirkungen von Olezarsen auf die Lipidparameter

In einer Phase-III-Studie mit FCS-Patienten (Balance-Studie) senkte die Verabreichung von Olezarsen die Werte von ApoC-III, Triglyceriden (TG), Chylomikron-Triglyceriden, Apolipoprotein B-48 (ApoB-48), Gesamtcholesterin (TC) und Nicht-High-Density Lipoprotein-Cholesterin (Nicht-HDL-C). Außerdem erhöhten sich die Werte von High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL), Gesamt-Apolipoprotein B (ApoB) und Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C). Die durchschnittlichen LDL-C-Werte blieben bei 74 % der Patienten innerhalb des Normalbereichs (d. h. < 70 mg/dl).

Kardiale Elektrophysiologie

Unter einer Dosis, die das 1,5-Fache der empfohlenen Höchstdosis von Olezarsen betrug, wurde keine klinisch signifikante Verlängerung des korrigierten QT-Intervalls beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Olezarsen wurden in einer randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie (Balance-Studie) untersucht, die 66 erwachsene Patienten mit FCS einschloss. Die Patienten wurden gescreent und auf der Grundlage von bestätigten Funktionsverlustmutationen in diversen Genen, die bekanntermaßen einen vollständigen oder teilweisen Funktionsverlust des Lipoproteins Lipase verursachen (ein Enzym, das die von TG-reichen Lipoproteinen transportierten TG zu freien Fettsäuren hydrolysiert), in die Studie aufgenommen. Im Anschluss an eine ≥ 4 -wöchige Einleitungsphase, in der die Patienten weiterhin eine Diät mit ≤ 20 g Fett pro Tag einhielten, wurden sie im Verhältnis 1:1 zu Kohorte A (50 mg) oder Kohorte B (80 mg) randomisiert. Jede Kohorte wurde außerdem im Verhältnis 2:1 für eine Behandlung mit Olezarsen bzw. Placebo als subkutane Injektion über einen Behandlungszeitraum von 53 Wochen randomisiert.

Die Haupteinschlusskriterien für die klinische Studie waren: diagnostiziertes FCS, bestätigt durch die Dokumentation homozygoter, zusammengesetzt heterozygoter oder doppelt heterozygoter Funktionsverlustmutationen in Typ 1-verursachenden Genen [wie Lipoproteinlipase (LPL), Glycosylphosphatidylinositol-verankertes High Density-Lipoprotein-Bindungsprotein-1 (GPIHBP1), Apolipoprotein A5 (APOA5), Apolipoprotein C2 (APOC2), Glycerol-3-Phosphatdehydrogenase 1 (GPD1) oder Lipase Maturation Factor 1 (LMF1)] und mit oder ohne anamnestisch bekannte Pankreatitis. Eine Vorgeschichte mit Pankreatitis ist definiert als dokumentierte Diagnose einer akuten Pankreatitis oder Hospitalisierung wegen schwerer, im Einklang mit einer akuten Pankreatitis stehender Bauchschmerzen ohne alternative Diagnose innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening. Die Aufnahme von Patienten ohne Pankreatitis-Vorgeschichte wurde auf 35 % begrenzt (d. h. ≤ 21 von 60 geplanten Patienten).

Die demographischen Daten und Ausgangsmerkmale der Patienten waren in den 3 Behandlungsgruppen im Allgemeinen vergleichbar. Insgesamt wurden 66 Patienten in die Studie aufgenommen. Das mittlere Alter betrug 45 Jahre, 38 Patienten (58 %) waren Frauen, 56 Patienten (85 %) waren weißhäutig und 59 (89 %) waren nicht-hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung. Von den insgesamt 66 Patienten wiesen 55 (83 %) eine Funktionsverlustmutation im LPL-Gen auf. 40 (61 %) hatten eine homozygote LPL-Mutation und 11 (17 %) wiesen andere ursächliche Mutationen in den Genen *APOA5*, *GPIHBP1*, *LMF1* und *APOC2* auf. Der Anteil von Patienten mit Diabetes betrug bei Aufnahme in die Studie 32 % in der Gruppe mit Olezarsen 80 mg und 14 % in der Gruppe mit Olezarsen 50 mg, verglichen mit 26 % in der Placebo-Gruppe. In allen Behandlungsgruppen erhielten die aufgenommenen Patienten bei Studieneintritt eine Behandlung mit Statinen (24 %), Omega-3-Fettsäuren (38 %), Fibraten (46 %) oder anderen lipidsenkenden Therapien (9 %). Patienten mit Lipidsenkern mussten vor dem Screening mindestens 4 Wochen lang eine stabile Dosis einnehmen und diese stabile Therapie über den Studienzeitraum hinweg beibehalten. Außerdem mussten sich alle Patienten über die gesamte Dauer der Studie an die ihnen verordnete Diät halten. 71 % aller Patienten wiesen in ihrer Anamnese eine dokumentierte akute Pankreatitis in den letzten 10 Jahren auf. Der mittlere (Standardabweichung [SD]) Nüchtern-TG-Wert bei Baseline betrug 2 629,5 (1 315,45) mg/dl.

Olezarsen führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Triglyceridwerte in der 80-mg-Gruppe im Vergleich zu Placebo zum primären Wirksamkeitsendpunkt, der definiert war als prozentuale Veränderung der Nüchterntriglyceridwerte von Baseline bis Monat 6 (Durchschnitt der Wochen 23, 25 und 27); siehe Tabelle 2 unten. Olezarsen 50 mg ist kein zugelassenes Dosierungsschema bei FCS und weitere Analysen sind nicht aufgeführt.

Tabelle 2: Mittlerer Ausgangswert (BL, Baseline) und Veränderungen des Kleinste-Quadrate-Mittelwerts in Prozent (%) gegenüber Baseline bei den Lipid-/Lipoproteinparametern bei FCS-Patienten in Monat 6 und 12 (Balance-Studie)

Parameter (mg/dl)	Olezarsen 80 mg N = 22			Placebo N = 23			Olezarsen 80 mg vs. Placebo	
	BL	Veränderung in %, Monat 6	Veränderung in %, Monat 12	BL	Veränderung in %, Monat 6	Veränderung in %, Monat 12	Behandlungsunterschied (95%-KI)	
							in Monat 6	in Monat 12
Triglyceride	2 613,1	-32	-39	2 595,7	+12	+21	-43,5* (-69,1; -17,9)	-59,4† (-90,7; -28,1)
ApoC-III	27,5	-66	-64	27,7	+8	+17	-73,7† (-94,6; -52,8)	-81,3† (-104,7; -57,9)
ApoB-48	11,6	-59	-79	14,2	+25	-4	-84,0† (-137,0; -31,0)	-75,6 (-153,2; +1,9)
Nicht-HDL-C	262,9	-19	-28	271,3	+5	+12	-24,2† (-40,5; -7,9)	-39,7† (-63,1; -16,3)

Abkürzungen: ApoB-48 = Apolipoprotein B-48; ApoC-III = Apolipoprotein CIII; Nicht-HDL-C = Nicht-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; N = Anzahl der Patienten; KI = Konfidenzintervall; BL = Baseline.

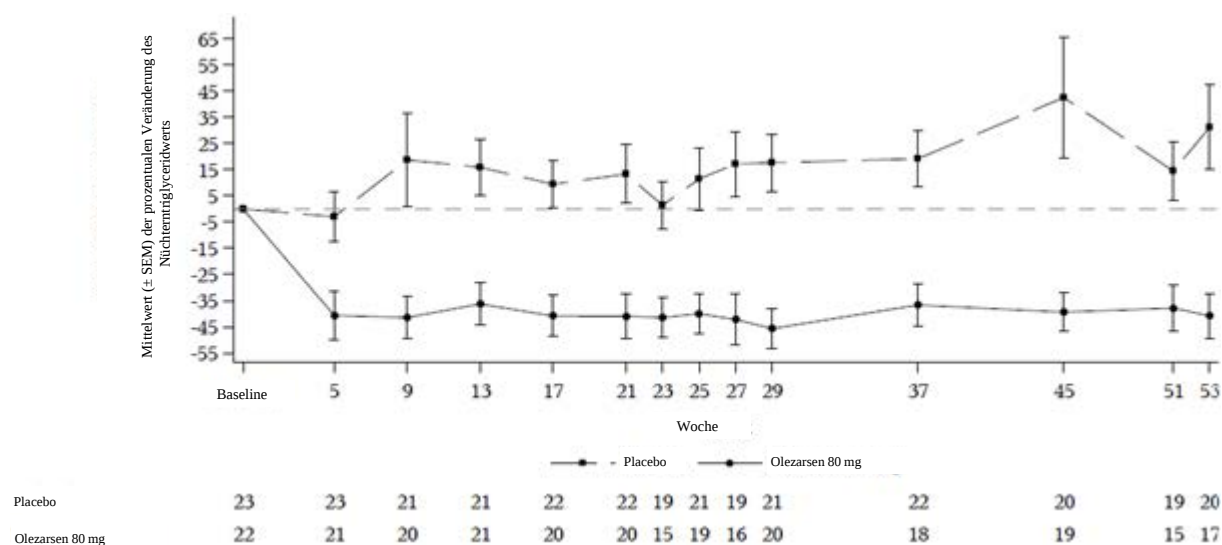
Hinweis: Die Analyseergebnisse basierten auf einem Kovarianzanalysemodell mit der Behandlung, den beiden Randomisierungsstratifizierungsfaktoren, einer Anamnese mit Pankreatitis innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening (ja vs. nein), einer früheren Behandlung mit einem nicht-konjugierten ASO (ja vs. nein) als festen Effekten und einem log-transformierten Ausgangswert als Kovariable. Fehlende Daten wurden mit Hilfe der Placebo-Washout-Imputation berechnet. Die 95%-KI der Behandlungsunterschiede wurden mit einem robusten Varianzschätzer berechnet.

* Erreichte statistische Signifikanz (p-Wert < 0,05).

† Erreichte nominale Signifikanz (p-Wert < 0,05).

Die placebokorrigierte prozentuale Veränderung der TG-Werte gegenüber Baseline in Monat 12 in der mit Olezarsen 80 mg behandelten Gruppe war nominell signifikant (Tabelle 2). Nach der Verabreichung von Olezarsen in einer Dosis von 80 mg alle 4 Wochen wurde bei der ersten Bewertung (Woche 5) ein Rückgang des Nüchtern-ApoC-III-Wertes beobachtet. Die placebokorrigierte prozentuale Veränderung gegenüber Baseline betrug -57 %, -69 %, -74 % bzw. -81 % in den Monaten 1, 3, 6 und 12. Die Senkung der ApoB-48- und Nicht-HDL-C-Werte in der mit Olezarsen 80 mg behandelten Gruppe wurde in Monat 6 nachgewiesen und hielt bis Monat 12 an. Die mittleren prozentualen Veränderungen des TG-Werts gegenüber Baseline im Laufe der Zeit zeigten eine einheitliche Abnahme während des 12-monatigen Behandlungszeitraums (Abbildung 1).

Abbildung 1: Prozentuale Veränderung des Nüchterntriglyceridwerts im Zeitverlauf (Balance-Studie)



Über den 12-monatigen Behandlungszeitraum war die Inzidenz von Pankreatitis bei den mit Olezarsen 80 mg behandelten Patienten zahlenmäßig geringer als unter Placebo (1 Patient in der Gruppe mit Olezarsen 80 mg zeigte 1 Ereignis von bestätigter akuter Pankreatitis, verglichen mit 11 Ereignissen bei 7 Patienten in der Placebo-Gruppe). Die Zeit bis zum ersten Pankreatitis-Ereignis war in der Olezarsen-80 mg-Gruppe länger (357 Tage) als in der Placebo-Gruppe (9 Tage). Die mittlere Pankreatitis-Ereignisrate pro 100 Patientenjahre betrug 4,37 in der gesamten Olezarsen-Gruppe (80-mg- und 50-mg-Gruppe), verglichen mit 36,31 in der Placebogruppe. Das mittlere Verhältnis der Pankreatitis-Ereignisraten für Olezarsen insgesamt im Vergleich zu Placebo betrug 0,12 (95%-KI: 0,022; 0,656).

Ältere Patienten

In den klinischen Studien waren 111 (38 %) der mit Olezarsen behandelten Patienten ≥ 65 Jahre alt. Zwischen diesen Patienten und jüngeren erwachsenen Patienten wurden insgesamt keine Unterschiede bezüglich der Sicherheit oder Wirksamkeit beobachtet.

Immunogenität

In der Balance-Studie, die eine Behandlungsdauer von bis zu 53 Wochen hatte, wurden sehr häufig Antikörper gegen das Medikament (ADA, *Anti-Drug Antibodies*) nachgewiesen. Von den mit Olezarsen behandelten 43 Patienten entwickelten 18 (42 %) therapieassoziierte ADA. Es wurden keine Hinweise auf eine Auswirkung der ADA auf die Pharmakodynamik, Sicherheit oder Wirksamkeit beobachtet. Die Daten sind jedoch begrenzt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Olezarsen eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von FCS gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen (PK) Eigenschaften von Olezarsen wurden nach subkutaner Verabreichung einer Einzeldosis und mehrerer Dosen (einmal wöchentlich und einmal alle 4 Wochen) bei gesunden Probanden und nach mehreren Dosen (einmal alle 4 Wochen) bei FCS-Patienten bewertet.

Die Höchstkonzentration von Olezarsen ($C_{\max}$) und die Fläche unter der Kurve (AUC) zeigten bei gesunden Probanden einen etwas stärkeren als dosisproportionalen Anstieg nach einzelnen subkutanen Dosen von 10 bis 120 mg (d. h. dem 0,13- bis 1,5-Fachen der empfohlenen Dosis).

Die Populationsschätzungen (Mittelwert $\pm$ SD) der $C_{\max}$ im Steady-State und der AUC über das Dosierungsintervall (AUC_{τ}) nach monatlicher Anwendung von 80 mg betrugen bei FCS-Patienten 883 ± 662 ng/ml bzw. $7\,440 \pm 3\,880$ ng*h/ml. Nach wiederholter Verabreichung (einmal alle 4 Wochen) wurde keine Kumulation der $C_{\max}$ und AUC von Olezarsen beobachtet.

Resorption

Nach subkutaner Verabreichung wird Olezarsen schnell resorbiert, wobei die Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration nach der Verabreichung, basierend auf Populationsschätzungen, etwa 2 Stunden beträgt.

Verteilung

Es wird erwartet, dass sich Olezarsen nach subkutaner Verabreichung hauptsächlich in der Leber und in der Nierenrinde verteilt. Olezarsen wird *in vitro* an humane Plasmaproteine (> 99 %) gebunden. Die Populationsschätzungen für das scheinbare zentrale Verteilungsvolumen liegen bei 91,9 l und für das scheinbare periphere Verteilungsvolumen bei 2 960 l.

Biotransformation

Olezarsen ist kein Substrat für den CYP-Metabolismus und wird durch Endo- und Exonukleasen zu kurzen Oligonukleotidfragmenten unterschiedlicher Größe metabolisiert.

Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt ungefähr 4 Wochen. Der mittlere Anteil des unveränderten ASO, der innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden wurde, betrug weniger als 1 % der verabreichten Dosis.

Immunogenität

Die beobachtete Inzidenz von ADA hängt in hohem Maße von der Sensitivität und Spezifität des Assays ab. In der Balance-Studie hatte das Vorliegen von ADA keinen Einfluss auf die Plasma- $C_{\max}$ von Olezarsen, aber erhöhte die Tiefstkonzentrationen (C_{trough}).

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine formalen klinischen Studien zur Untersuchung des Einflusses einer Nierenfunktionsstörung auf die PK von Olezarsen durchgeführt. Eine populationspharmakokinetische und pharmakodynamische Analyse zeigte keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Olezarsen bei leichter und mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ($eGFR \geq 30$ bis < 90 ml/min/1,73 m²).

Olezarsen wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz untersucht.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formalen klinischen Studien zur Untersuchung des Einflusses einer Leberfunktionsstörung auf die PK von Olezarsen durchgeführt. Eine populationspharmakokinetische und pharmakodynamische Analyse zeigte keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Olezarsen bei leichter Leberfunktionsstörung

(Gesamtbilirubin $\leq$ ULN bei AST $>$ ULN oder Gesamtbilirubin $> 1-1,5 \times$ ULN bei einem beliebigen AST-Wert).

Olezarsen wurde nicht bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung untersucht.

Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Ethnie

Auf der Grundlage einer populationspharmakokinetischen und pharmakodynamischen Analyse wurde kein klinisch bedeutsamer Einfluss des Körpergewichts (Bereich: 45 bis 131 kg), des Geschlechts und der ethnischen Abstammung auf die Exposition gegenüber Olezarsen oder auf die Reduktion von ApoC-III und Triglyceriden im Steady-State festgestellt.

Zwischen Erwachsenen und älteren Patienten (Alter $\geq$ 65 Jahre) wurden insgesamt keine Unterschiede in Bezug auf die Pharmakokinetik festgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In tierexperimentellen Studien mit der nicht-konjugierten Form von Olezarsen, Volanesorsen, haben die verfügbaren Daten gezeigt, dass Volanesorsen in sehr geringen Mengen in die Milch ausgeschieden wird. Aufgrund der schlechten oralen Bioverfügbarkeit von Volanesorsen wird es als unwahrscheinlich angesehen, dass die geringen Konzentrationen in der Muttermilch zu einer systemischen Exposition durch Stillen führen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat (E399)
Dinatriumhydrogenphosphat (E399)
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung) (E524)
Salzsäure (zur pH-Einstellung) (E507)

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

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

Tryngolza kann in der Originalverpackung außerhalb des Kühlschranks (bei bis zu 30 °C) bis zu 6 Wochen lang aufbewahrt werden. Wird das Arzneimittel nicht innerhalb von 6 Wochen verwendet, muss es verworfen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,8 ml Injektionslösung in einer Spritze aus Typ-I-Glas mit aufgesteckter Edelstahlkanüle, harter Nadelschutzkappe und silikonisiertem Chlorbutylgummistopfen. Die Spritze ist zu einem Einweg-Fertigpen mit einer Einzeldosis zusammengesetzt.

Die Packungsgröße ist ein Fertigpen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Einzeldosis-Fertigpen soll mindestens 30 Minuten vor der Anwendung aus der Kühlung (2 °C – 8 °C) genommen werden, damit er vor der Injektion Raumtemperatur (bis zu 30 °C) annehmen kann. Er darf nicht auf andere Weise (z. B. mit heißem Wasser oder in der Mikrowelle) erwärmt werden.

Das Arzneimittel muss vor der Anwendung einer Sichtprüfung unterzogen werden. Die Lösung muss klar aussehen und farblos bis gelb sein. Möglicherweise sind Luftblasen in der Lösung zu sehen. Dies ist normal. Falls die Lösung trüb ist oder sichtbare Partikel enthält, darf der Inhalt des Fertigpens nicht injiziert werden und das Arzneimittel muss an die Apotheke zurückgegeben werden. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie gefroren erscheint.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ionis Ireland Limited
St. James House
72 Adelaide Road, Dublin 2
D02 Y017
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1969/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

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

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

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

Ionis Ireland Limited
St. James House
72 Adelaide Road, Dublin 2
D02 Y017
Irland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

ANNEX III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – EINZELPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tryngolza 80 mg Injektionslösung im Fertigpen
Olezarsen

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Einzeldosis-Fertigpen enthält 80 mg Olezarsen (als Olezarsen-Natrium) in 0,8 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure und Natriumhydroxid. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Fertigpen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur einmaligen Anwendung
Zur subkutanen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

Hier öffnen.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

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

Haltbar bis (bei Aufbewahrung bei bis zu 30 °C): ____/____/____

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1969/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Tryngolza

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**FERTIGPEN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Tryngolza 80 mg Injektion
Olezarsen
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,8 ml (1 Dosis)

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Packungsbeilage: Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Tryngolza 80 mg Injektionslösung im Fertigpen Olezarsen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Tryngolza und wofür wird es angewendet?

Tryngolza ist ein Arzneimittel, das die Art und Weise verändert, wie der Körper Fett abbaut (ein so genannter Lipidsenker). Es enthält den Wirkstoff Olezarsen.

Es wird zusammen mit einer Diät zur Behandlung von Personen ab 18 Jahren mit familiärem Chylomikronämie-Syndrom (FCS) angewendet. Das FCS ist eine erbliche Erkrankung, die zu abnorm hohen Fettwerten (Triglyceriden) im Blut führt. Dadurch kann es zu einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse kommen, die starke Schmerzen und dauerhafte Schäden an der Bauchspeicheldrüse verursacht und lebensbedrohlich sein kann.

Olezarsen wirkt, indem es die Bildung des Moleküls blockiert, das den Abbau von Triglyceriden verlangsamt. Dadurch trägt es zur Senkung der Triglyceridspiegel im Blut bei und kann das Auftreten einer akuten Bauchspeichelenzündung (Pankreatitis) verringern.

Sie erhalten Tryngolza nur, wenn ein Gentest bestätigt hat, dass bei Ihnen ein FCS vorliegt.

Tryngolza kann angewendet werden, nachdem Sie bereits andere Arzneimittel zur Senkung der Triglyceridspiegel im Blut erhalten und eine fettarme Diät eingehalten haben, ohne dass diese viel Wirkung zeigten.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tryngolza beachten?

Tryngolza darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Olezarsen oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Tryngolza anwenden, wenn bei Ihnen eines der folgenden medizinischen Probleme vorliegt:

- eine Leber- oder Nierenerkrankung
- eine niedrige Blutplättchenzahl im Blut. Blutplättchen sind Blutzellen, die verklumpen und dadurch die Blutgerinnung unterstützen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Tryngolza kann schwerwiegende allergische Reaktionen auslösen. Brechen Sie die Anwendung von Tryngolza ab und wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn Sie die Symptome einer schwerwiegenden allergischen Reaktion feststellen (siehe Abschnitt 4).

Kinder und Jugendliche

Tryngolza darf nicht angewendet werden, wenn Sie unter 18 Jahre alt sind. Olezarsen wurde nicht bei Patienten unter 18 Jahren untersucht und es ist nicht bekannt, wie sich dieses Arzneimittel bei diesen Patienten auswirkt.

Anwendung von Tryngolza zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Tryngolza kann mit anderen lipidsenkenden Arzneimitteln, wie z. B. Statinen und Fibraten, angewendet werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

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

Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel einem ungeborenen Kind schaden kann. Daher ist es ratsam, auf die Anwendung von Tryngolza zu verzichten, wenn Sie schwanger sind, vermuten schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Gebärfähige Frauen müssen zuverlässige Empfängnisverhütungsmethoden anwenden.

Es ist nicht bekannt, ob Olezarsen in die Muttermilch übergeht. Es ist auch nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel Auswirkungen auf ein gestilltes Neugeborenes/einen Säugling haben kann. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie stillen oder planen, Ihr Kind zu stillen. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie dieses Arzneimittel anwenden oder stillen sollen, abhängig davon, was das Beste für Sie und Ihr Kind ist.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 80-mg-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Tryngolza anzuwenden?

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

Sie müssen die stark fettreduzierte Diät, die Ihr Arzt Ihnen empfohlen hat, während der Behandlung mit Tryngolza fortsetzen.

Die empfohlene Dosis beträgt 80 mg einmal monatlich. Die Dosis sollte jeden Monat am gleichen Tag verabreicht werden.

Tryngolza wird unter die Haut injiziert (subkutane Verabreichung), entweder am Bauch, auf der Oberschenkelvorderseite oder auf der Rückseite des Oberarms. Sie oder Ihre Betreuungsperson erhalten eine Schulung, damit Sie Tryngolza entsprechend den Gebrauchshinweisen am Ende dieser Packungsbeilage anwenden können. Wenn Sie sich das Arzneimittel selbst injizieren, dürfen Sie die Injektion unter die Haut nur entweder am Bauch oder auf der Oberschenkelvorderseite vornehmen. Eine Injektion in die Rückseite des Oberarms darf nur von einer medizinischen Fachperson oder einer Betreuungsperson durchgeführt werden.

Jeder Fertigpen mit einer Einzeldosis dieses Arzneimittels enthält eine Dosis von 80 mg in 0,8 ml. Der Pen darf nur einmal angewendet werden und muss nach der Anwendung entsorgt werden.

Für die Anwendung dieses Arzneimittels ist es wichtig, dass Sie die Gebrauchshinweise am Ende dieser Packungsbeilage lesen und verstehen und sie genau befolgen.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn die Lösung gefroren zu sein scheint, trüb aussieht oder Partikel enthält. Die Lösung muss klar aussehen und farblos bis gelb sein. Es ist normal, dass Luftblasen in der Lösung zu sehen sind.

Keine Injektion:

- im Abstand von weniger als 5 cm um den Nabel.
- in Haut, die einen Bluterguss aufweist, schmerzhaft, gerötet oder verhärtet ist.
- in Narben oder geschädigte Haut.

Wenn Sie eine größere Menge von Tryngolza angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viel Tryngolza injiziert haben, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder Apotheker oder suchen Sie die Notaufnahme eines Krankenhauses auf, auch wenn Sie keine Symptome haben. Sie werden überwacht und erhalten bei Bedarf eine unterstützende Behandlung. Bringen Sie die Arzneimittelpackung oder den Fertigpen mit.

Wenn Sie die Anwendung von Tryngolza vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis von Tryngolza vergessen haben, holen Sie die Anwendung der versäumten Dosis so bald wie möglich nach und setzen danach den monatlichen Injektionsplan fort. Wenn Sie weitere Fragen zu Ihrem Behandlungsschema haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie die Anwendung von Tryngolza abbrechen

Brechen Sie die Anwendung von Tryngolza nicht ab, es sei denn, Sie haben mit Ihrem Arzt darüber gesprochen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder an das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Wenn Sie folgende Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt:

- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen). Diese können lebensbedrohlich sein. Zu den Symptomen einer allergischen Reaktion können Atembeschwerden, Engegefühl im Hals, Anschwellen von Gesicht, Lippen, Mund, Zunge und/oder Rachen, Hautrötung und Schüttelfrost gehören.

Andere Nebenwirkungen

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

- Kopfschmerzen
- Schmerzen, Beschwerden oder Steifigkeit in den Gelenken (Arthralgie)
- Rötung (Erythem) an der Injektionsstelle
- Erbrechen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Muskelschmerzen (Myalgie)
- Veränderung des Hautkolorits an der Injektionsstelle
- Schüttelfrost
- Schmerzen an der Injektionsstelle
- Schwellung an der Injektionsstelle

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Tryngolza aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und auf dem Etikett des Fertigpens nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

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

Tryngolza kann in der Originalverpackung auch außerhalb des Kühlschranks (bei bis zu 30 °C) bis zu 6 Wochen lang aufbewahrt werden. Wenn Sie Tryngolza außerhalb des Kühlschranks aufbewahren, vermerken Sie das Haltbarkeitsdatum auf dem Umkarton. Das Haltbarkeitsdatum ist maximal 6 Wochen nach der Entnahme des Arzneimittels aus dem Kühlschrank und soll an der entsprechenden Stelle für die Aufbewahrung bei bis zu 30 °C vermerkt werden. Verwenden Sie den Fertigpen nicht, wenn das Verfalldatum auf dem Etikett des Fertigpens oder das Haltbarkeitsdatum auf dem Umkarton überschritten ist, sondern entsorgen Sie ihn.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tryngolza enthält

- Der Wirkstoff ist Olezarsen. Jeder Einzeldosis-Fertigpen enthält 80 mg Olezarsen in 0,8 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumdihydrogenphosphat (E339), Dinatriumhydrogenphosphat (E399), Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid (E524), Salzsäure (E507) (siehe Abschnitt 2 unter „Natrium“).

Wie Tryngolza aussieht und Inhalt der Packung

Tryngolza ist eine klare, farblose bis gelbe Injektionslösung in einem Einweg-Fertigpen mit einer Einzeldosis. Jeder Fertigpen enthält 0,8 ml Lösung.

Die Packungsgröße ist ein Fertigpen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Ionis Ireland Limited
St. James House
72 Adelaide Road, Dublin 2
D02 Y017
Irland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

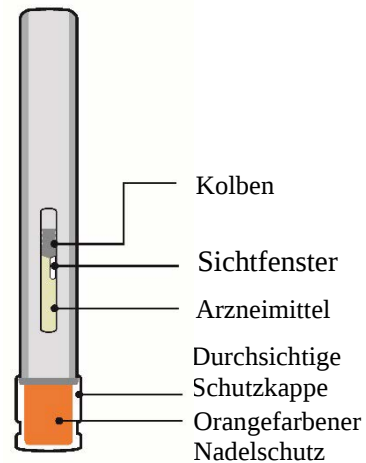
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

GEBRAUCHSHINWEISE

Tryngolza ist eine Injektion, die unter die Haut verabreicht wird. Dies geschieht mithilfe eines Einweg-Fertigpens, der eine Einzeldosis enthält.

Sie dürfen Tryngolza erst injizieren, wenn Sie die nachfolgend beschriebene Vorgehensweise genau verstanden haben. Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung von Tryngolza haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Einzeldosis-Fertigpen



Sonstige Materialien (nicht im Lieferumfang enthalten)



Alkoholtupfer



Durchstichsicherer Behälter



Wattebausch oder Mullkompresse



Kleines Pflaster

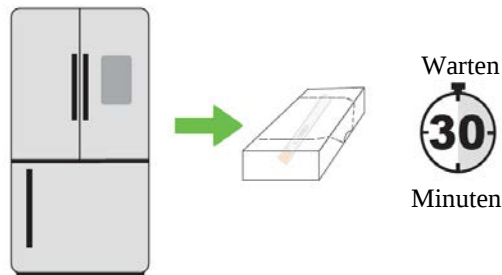
Vorbereitung der Injektion von Tryngolza

Schritt 1 Entnahme aus dem Kühlschrank

a) Nehmen Sie den Fertigpen aus dem Kühlschrank (2 °C – 8 °C).

b) Lassen Sie den Fertigpen in der Originalverpackung und warten Sie 30 Minuten, bis er Raumtemperatur (bis zu 30 °C) erreicht hat, bevor Sie die Injektion vornehmen.

Versuchen Sie nicht, den Aufwärmvorgang mit einer anderen Wärmequelle (z. B. in der Mikrowelle oder mit heißem Wasser) zu beschleunigen.

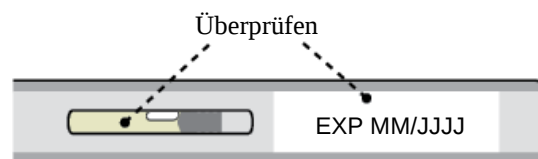


Wenn Sie Tryngolza außerhalb des Kühlschranks aufbewahren, tragen Sie das Haltbarkeitsdatum auf dem Umkarton ein. Das Haltbarkeitsdatum ist maximal 6 Wochen nach der Entnahme des Arzneimittels aus dem Kühlschrank und soll an der entsprechenden Stelle für die Aufbewahrung bei bis zu 30 °C vermerkt werden.

Schritt 2 Fertigpen prüfen

a) Überprüfen Sie das Verfalldatum (EXP). Verwenden Sie Tryngolza nicht, wenn das Verfalldatum nach „EXP“ auf dem Etikett des Fertigpens oder das Haltbarkeitsdatum (nach „Haltbar bis“) auf dem Umkarton überschritten ist.

b) Überprüfen Sie das Arzneimittel durch das Sichtfenster. Die Lösung muss klar aussehen und farblos bis gelb sein. Sie darf keine Partikel enthalten. Möglicherweise sind in der Lösung Luftblasen zu sehen. Dies ist normal.



Verwenden Sie den Fertigpen nicht, wenn Sie Folgendes beobachten:

- die durchsichtige Schutzkappe fehlt oder ist nicht angebracht.
- das Verfalldatum (EXP) auf dem Etikett des Fertigpens oder das Haltbarkeitsdatum (nach „Haltbar bis“) auf dem Umkarton ist überschritten.

- das Arzneimittel sieht aus, als wäre es gefroren, ist trüb oder enthält Partikel.
- der Fertigtupfer erscheint beschädigt.

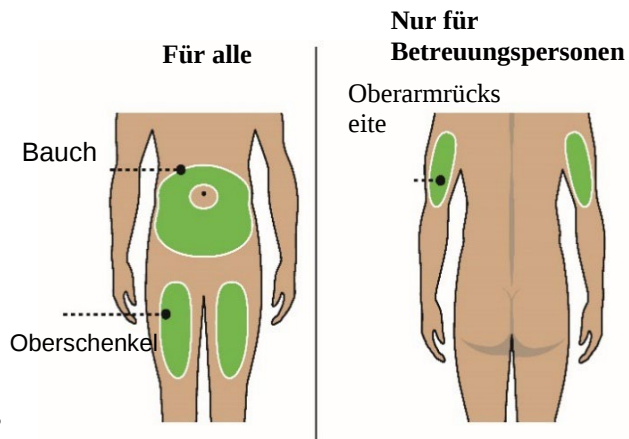
Schritt 3 Wählen der Injektionsstelle

a) Wählen Sie eine Injektionsstelle am Bauch oder auf der Vorderseite des Oberschenkels.

b) Die Rückseite des Oberarms darf nur von Betreuungspersonen verwendet werden.

Injizieren Sie das Arzneimittel **nicht**:

im Abstand von weniger als 5 cm um den Nabel.
in einen Hautbereich, der einen Bluterguss aufweist, empfindlich, gerötet oder verhärtet ist.
in vernarbte oder geschädigte Haut.

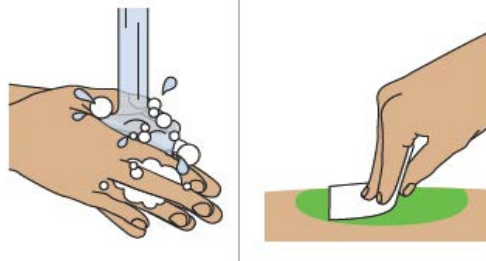


Schritt 4 Hände waschen und Injektionsstelle reinigen

a) Waschen Sie sich die Hände mit Wasser und Seife.

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

Berühren Sie die gereinigte Hautstelle vor der Injektion **nicht** mehr.



Injektion von Tryngolza

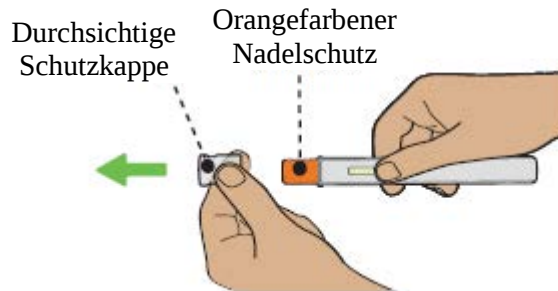
Schritt 5 Entfernen und Entsorgen der durchsichtigen Schutzkappe

- a) Halten Sie den Fertigpen in der Mitte, sodass die durchsichtige Schutzkappe von Ihnen weg weist.
- b) Ziehen Sie die Schutzkappe in gerader Richtung ab. Kappe beim Abziehen **nicht drehen**. Die Nadel befindet sich in einem orangefarbenen Nadelschutz.
- c) Entsorgen Sie die durchsichtige Schutzkappe im Mülleimer oder im durchstichsicheren Behälter.

Entfernen Sie die durchsichtige Schutzkappe **erst** unmittelbar vor der Injektion.

Setzen Sie die Schutzkappe **nicht** wieder auf den Fertigpen.

Drücken Sie den orangefarbenen Nadelschutz **nicht** gegen die Hand oder einen Finger.



Schritt 6 Durchführen der Injektion

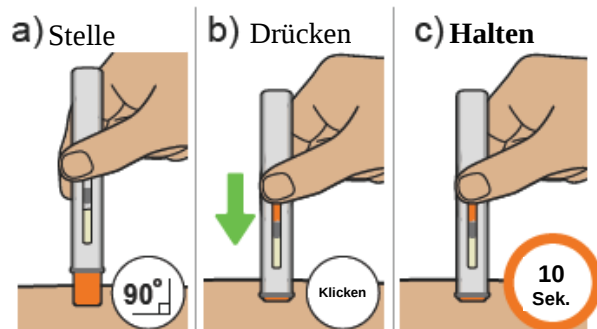
- a) Nehmen Sie den Fertigpen in eine Hand. Setzen Sie den orangefarbenen Nadelschutz in einem Winkel von 90 Grad auf die Hautstelle auf. Achten Sie darauf, dass Sie das Sichtfenster sehen können.

- b) Drücken Sie den Fertigpen gerade auf die Hautstelle und halten Sie ihn gedrückt. Sie hören ein Klicken, wenn die Injektion beginnt.

Sie hören eventuell ein zweites Klicken. Dies ist normal. Die Injektion ist noch nicht beendet.

- c) Halten Sie den Fertigpen 10 Sekunden lang auf die Hautstelle gedrückt, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel vollständig injiziert wurde.

Den Fertigpen während der Injektion **nicht** bewegen oder drehen und den Winkel zur Haut nicht verändern.



Schritt 7 Beenden der Injektion

a) Vergewissern Sie sich, dass der orangefarbene Kolben sich so weit nach unten bewegt hat, dass er das gesamte Sichtfenster ausfüllt. Wenn der orangefarbene Kolben das Sichtfenster nicht ausfüllt, haben Sie möglicherweise nicht die volle Dosis erhalten.

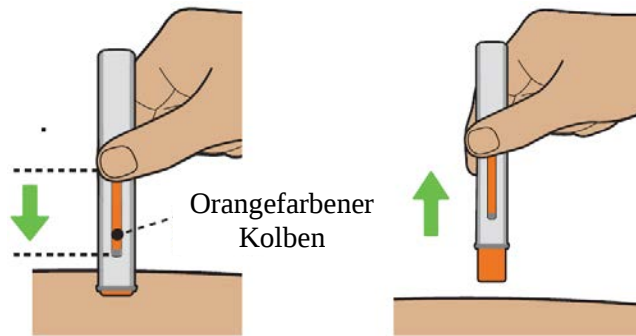
Wenn dies der Fall ist oder wenn Sie andere Probleme haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

b) Heben Sie den Fertigpen in gerader Richtung von der Haut ab. Nach dem Abheben des Fertigpens von der Haut kehrt der orangefarbene Nadelschutz wieder in seine ursprüngliche Position zurück, rastet ein und bedeckt die Nadel.

c) An der Injektionsstelle kann eine kleine Menge Blut oder Flüssigkeit zurückbleiben. Dies ist normal.

Drücken Sie gegebenenfalls einen Wattebausch oder eine Mullkompressе auf den Hautbereich und kleben Sie ein kleines Pflaster darauf.

Den Fertigpen **nicht** wiederverwenden.



Entsorgung von Tryngolza

Schritt 8 Entsorgung des Fertigpens

Entsorgen Sie den Fertigpen direkt nach der Anwendung in dem durchstichsicheren Behälter.

Entsorgen Sie den Fertigpen **nicht** im Hausmüll.

Führen Sie den durchstichsicheren Behälter **nicht** dem Recycling zu.

Den Fertigpen oder die durchsichtige Schutzkappe **nicht** wiederverwenden.

Falls Sie keinen durchstichsicheren Behälter haben, können Sie einen Haushaltsbehälter verwenden, der:

- aus hartem Kunststoff besteht,
- mit einem dicht schließenden, durchstichsicheren Deckel verschlossen werden kann, sodass keine scharfen Gegenstände herausfallen können,
- während der Benutzung aufrecht und stabil steht,
- auslaufsicher ist und
- ordnungsgemäß etikettiert ist, um auf gefährliche Abfälle im Inneren des Behälters hinzuweisen.

Wenn der Behälter fast voll ist, müssen Sie die Vorschriften Ihrer Gemeinde für die korrekte Entsorgung Ihres Behälters befolgen. Möglicherweise gibt es örtliche Vorschriften dafür, wie Sie gebrauchte Fertigpens entsorgen müssen. Erkundigen Sie sich bei Ihrem Apotheker oder auf der Website der örtlichen Gesundheitsbehörde (sofern vorhanden), wie Sie scharfe/spitze Gegenstände an Ihrem Wohnort entsorgen müssen.



ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ÄHNLICHKEIT UND AUSNAHMEREGLUNG

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Ähnlichkeit**

Der CHMP ist der Ansicht, dass, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird, Tryngolza dem (den) zugelassenen Arzneimittel(n) für seltene Leiden im Sinne von Artikel 3 der Verordnung (EG) Nr. 847/2000 der Kommission ähnlich ist.

- **Ausnahmeregelung**

Der CHMP ist der Ansicht, dass, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird, gemäß Artikel 8 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 und Artikel 3 der Verordnung (EG) Nr. 847/2000 der Kommission die folgende(n) Ausnahmeregelung(en), die in Artikel 8 Absatz 3 der genannten Verordnung festgelegt ist(sind), gilt(gelten):

Der Antragsteller konnte im Antrag nachweisen, dass das Arzneimittel, obwohl es Waylivra ähnlich ist, für dasselbe therapeutische Anwendungsgebiet sicherer, wirksamer oder unter anderen Aspekten klinisch überlegen ist (im Sinne von Artikel 3 der Verordnung (EG) Nr. 847/2000 der Kommission).