

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tryngolza 80 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen met een enkele dosis bevat 80 mg olezarsen (als olezarsennatrium) in 0,8 ml oplossing.

Elke ml bevat 100 mg olezarsen (als olezarsennatrium).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze tot gele oplossing met een pH van ongeveer 7,4 en een osmolaliteit van ongeveer 290 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tryngolza is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten als aanvulling op een dieet voor de behandeling van genetisch bevestigd familiair chylomicronemiesyndroom (FCS).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis olezarsen is 80 mg, eenmaal per maand toegediend door middel van subcutane injectie.

Overgeslagen dosis

Als een dosis is overgeslagen, moet Tryngolza zo snel mogelijk worden toegediend. De toediening met maandelijkse intervallen moet worden hervat vanaf de datum van de meest recent toegediende dosis.

Bijzondere populaties

Oudere patiënten

Een dosisaanpassing is niet nodig voor patiënten ≥ 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Een dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] ≥ 30 tot < 90 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 5.2).

Olezarsen is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of nierfalen en mag bij deze patiënten uitsluitend worden gebruikt als het verwachte klinische voordeel opweegt tegen het risico.

Leverfunctiestoornis

Een dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (totaalbilirubine $\leq$ bovengrens van de normale waarde [ULN] en aspartaataminotransferase [ASAT] $>$ ULN, of totaalbilirubine $> 1-1,5 \times$ ULN ongeacht de ASAT-waarde) (zie rubriek 5.2).

Olezarsen is niet onderzocht bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis en mag bij deze patiënten uitsluitend worden gebruikt als het verwachte klinische voordeel opweegt tegen het risico.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel is uitsluitend bestemd voor subcutaan gebruik. Het mag niet intramusculair worden toegediend.

Elke voorgevulde pen is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Patiënten en/of verzorgers moeten een training krijgen in het toedienen van dit geneesmiddel in overeenstemming met de uitgebreide instructies voor gebruik aan het einde van de bijsluiter.

Dit geneesmiddel moet in de buik of de voorkant van het bovenbeen worden toegediend. De achterkant van de bovenarm kan ook worden gebruikt als injectieplaats als een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg of een verzorger de injectie toedient. Het mag niet worden geïnjecteerd in huid die gekneusd, gevoelig, rood of hard is, en niet in littekens of beschadigde huid; het gebied rondom de navel moet vermeden worden.

Sommige patiënten vertonen mogelijk na 6 maanden geen respons op de behandeling; in dergelijke gevallen moet door de voorschrijvend arts op individuele basis worden overwogen de behandeling met olezarsen te staken.

Voor instructies over hantering van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties (waaronder symptomen in de vorm van diffuus erytheem en koude rillingen) zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met Tryngolza (zie rubriek 4.8). Als zich een ernstige overgevoeligheidsreactie voordoet, moet de behandeling met Tryngolza onmiddellijk worden gestaakt en moet een gepaste behandeling worden ingesteld.

Algemeen

Er zijn beperkte veiligheidsgegevens over het gebruik van olezarsen bij patiënten met FCS ten tijde van de verlening van de vergunning voor het in de handel brengen. Hoewel tijdens de klinische ontwikkeling geen ernstige risico's op trombocytopenie, hepatotoxiciteit of renale toxiciteit zijn

vastgesteld, zijn deze bijwerkingen wel waargenomen bij sommige antisense-oligonucleotiden en kunnen ze niet volledig worden uitgesloten.

Gebruik bij patiënten met een laag aantal trombocyten

Bij sommige patiënten met FCS kan het trombocytenaantal in de tijd variëren vanwege het natuurlijk beloop en de progressie van de ziekte. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van olezarsen bij patiënten met een trombocytentelling $< 100.000/\text{mm}^3$.

Hulpstof met bekend effect

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 80 mg, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

In-vitro-onderzoeken duiden erop dat olezarsen geen substraat of remmer is van transporteiwitten, geen interactie vertoont met geneesmiddelen die in sterke mate binden aan plasma-eiwitten, en geen remmer of inductor is van cytochroom P450 (CYP)-enzymen. Therapeutische oligonucleotiden, waaronder olezarsen, zijn doorgaans geen substraten van CYP-enzymen. Daarom wordt niet verwacht dat olezarsen interacties veroorzaakt of beïnvloed wordt door interacties die gemedieerd worden door transporteiwitten, binding aan plasma-eiwit of CYP-enzymen.

Tryngolza kan gebruikt worden met andere lipidenverlagende geneesmiddelen, bijvoorbeeld statinen en fibraten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van olezarsen bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Tryngolza te vermijden tijdens de zwangerschap, en moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Er is geen informatie over de uitscheiding van olezarsen/metabolieten in de moedermelk, de effecten van olezarsen op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen, of de effecten van olezarsen op de melkproductie bij vrouwen die met olezarsen werden behandeld (zie rubriek 5.3).

Het ongeconjugeerde antisense-oligonucleotide (ASO), dat dezelfde nucleotidensequentie heeft maar dan zonder N-acetylgalactosamine (GalNAc), was in zeer geringe concentratie aanwezig in de melk van zogende muizen. Producten op basis van oligonucleotiden hebben doorgaans een lage orale biologische beschikbaarheid. Vanwege de lage orale biologische beschikbaarheid van dit geneesmiddel wordt het onwaarschijnlijk geacht dat geringe waarden in de moedermelk leiden tot klinisch relevante waarden bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

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

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het effect van dit geneesmiddel op de vruchtbaarheid bij mensen.

Bij muizen werden geen negatieve effecten van olezarsen op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij patiënten met FCS waren de vaakst gemelde bijwerkingen tijdens behandeling met olezarsen injectieplaatserytheem (17%), hoofdpijn (16%), artralgie (15%) en braken (10%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheidsgegevens die hieronder worden beschreven, geven de blootstelling aan olezarsen weer bij 89 patiënten met FCS in klinische onderzoeken die ten minste één dosis olezarsen kregen. Van deze patiënten werden 77 patiënten gedurende ten minste 6 maanden behandeld en 65 patiënten gedurende ten minste 12 maanden. De gemiddelde duur van behandeling voor deze patiënten was 521 dagen (bereik: 28 tot 1.080 dagen).

Bijwerkingen worden vermeld per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA. De frequentie van bijwerkingen wordt gedefinieerd met de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	
Maagdarmstelselaandoeningen	Braken	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie	Myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Injectieplaatserytheem	Injectieplaatsverkleuring Koude rillingen Injectieplaatspijn Zwelling van injectieplaats

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheid

Overgevoeligheid is waargenomen bij gebruik van olezarsen. Ernstige overgevoeligheidsreacties (waaronder symptomen van bronchospasme, verspreid erytheem, aangezichtszwelling, urticaria, koude rillingen en myalgieën) zijn waargenomen bij 2 patiënten in klinische onderzoeken. Bij beide patiënten was het voorval acuut, was er behandeling nodig en resulteerde het in staken van de behandeling.

Injectieplaatsreacties

Injectieplaatsreacties kwamen voor bij met olezarsen behandelde patiënten met FCS. Deze lokale reacties waren doorgaans licht van aard en bestonden uit injectieplaatserytheem (17%), -verkleuring (9%), -pijn (6%) en -zwellings (5%). Deze voorvallen zijn zelfbeperkend of kunnen doorgaans worden beheerst middels symptomatische behandeling.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

In geval van overdosering moeten patiënten nauwlettend worden geobserveerd en moet ondersteunende zorg worden gegeven, indien nodig.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lipidenmodificerende middelen, overige lipidenmodificerende middelen; anatomische, therapeutische en chemische classificatie (ATC-code): **nog niet toegewezen**

Werkingsmechanisme

Olezarsen is een conjugaat van een antisense-oligonucleotide met tri-antennair N-acetylgalactosamine (GalNAc3) dat de afbraak van *messenger-ribonucleïnezuur* (mRNA) van apolipoproteïne C3 (apo-C3) veroorzaakt, door selectieve binding aan dit mRNA, wat leidt tot door ribonuclease H1 (RNase H1) gemedieerde splitsing van apo-C3-mRNA. Olezarsen is perfect complementair aan de plaats op de chromosoom 11-posities 116.833.046 tot en met 116.833.065, wat overeenkomt met het apo-C3-gen volgens Ensembl versie 109 (*build GRCh38*) van het *homo sapiens*-genoom. Dit resulteert in specifieke verlagingen van het apo-C3-eiwit in serum, wat leidt tot dalingen van plasmatriglyceriden. Onderzoeken duiden erop dat apo-C3 zowel het triglyceridenmetabolisme reguleert alsook de klaring via de lever van chylomicronen en andere triglyceridenrijke lipoproteïnen.

Farmacodynamische effecten

Effecten van olezarsen op lipidenparameters

In een klinisch fase 3-onderzoek bij patiënten met FCS (Balance-onderzoek) leidde de toediening van olezarsen tot een daling van apo-C3, triglyceriden (TG), chylomicrontriglyceriden, apolipoproteïne B48 (apo-B48), totaal cholesterol (TC) en non-*high-density*-lipoproteïne-cholesterol (non-HDL-C). Het leidde ook tot een stijging van *high-density*-lipoproteïne-cholesterol (HDL-C), totaal apolipoproteïne B (apo-B) en *low-density*-lipoproteïne-cholesterol (LDL-C). Voor 74% van de patiënten bleven de gemiddelde LDL-C-waarden binnen het normale bereik (d.w.z. < 70 mg/dl).

Elektrofysiologie van het hart

Bij een dosis 1,5 maal de aanbevolen maximumdosis voor olezarsen werd geen klinisch significante verlenging van het gecorrigeerde QT-interval waargenomen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van olezarsen werden onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch multicenteronderzoek (Balance-onderzoek) waarin 66 volwassen

patiënten met FCS werden opgenomen. De patiënten werden gescreend en ingeschreven op basis van gedocumenteerde *loss-of-function*-varianten in diverse genen waarvan bekend is dat ze leiden tot volledige of gedeeltelijke afwezigheid van de werking van lipoproteïne lipase, een enzym dat TG's die door TG-rijke lipoproteïnen worden getransporteerd, hydrolyseert tot vrije vetzuren. Na een run-inperiode van ≥ 4 weken waarin patiënten een dieet met ≤ 20 g vet per dag bleven volgen, werden patiënten in een verhouding van 1:1 willekeurig toegewezen aan cohort A (50 mg) of cohort B (80 mg). Elke cohort werd verder gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar respectievelijk olezarsen en placebo, toegediend door middel van subcutane injectie, gedurende een behandelingsperiode van 53 weken.

De belangrijkste inclusiecriteria voor het onderzoek waren: een diagnose FCS bevestigd door middel van documentatie van homozygoot, samengesteld heterozygoot of dubbel heterozygoot voor *loss-of-function*-mutaties in genen die type 1 veroorzaken (zoals lipoproteïne lipase [LPL], *Glycosylphosphatidylinositol Anchored High Density Lipoprotein Binding Protein 1* [GPIHBP1], apolipoproteïne A5 [APOA5], apolipoproteïne C2 [APOC2], glycerol-3-fosfaatdehydrogenase 1 [GPD1] of *Lipase Maturation Factor 1* [LMF1]); en met of zonder voorgeschiedenis van pancreatitis. Een voorgeschiedenis van pancreatitis werd gedefinieerd als een geregistreerde diagnose acute pancreatitis of ziekenhuisopname vanwege hevige buikpijn die overeenstemt met acute pancreatitis zonder andere diagnose, binnen 10 jaar vóór de screening. De inclusie van patiënten zonder voorgeschiedenis van pancreatitis was begrensd tot 35% (d.w.z. ≤ 21 van de 60 geplande patiënten).

De demografische kenmerken en kenmerken van de patiënten bij baseline waren over het algemeen vergelijkbaar voor de 3 behandelingsgroepen. In totaal werden 66 patiënten geïncludeerd. De gemiddelde leeftijd was 45 jaar, 38 patiënten waren vrouwen (58%), 56 patiënten waren wit (85%) en 59 patiënten waren van niet-hispanic en niet-latino afkomst (89%). Van de in totaal 66 patiënten hadden er 55 (83%) een *loss-of-function*-mutatie in het LPL-gen, waaronder 40 patiënten (61%) met een homozygote LPL-mutatie en 11 patiënten (17%) met andere causatieve varianten in de genen APOA5, GPIHBP1, LMF1 en APOC2. Het percentage patiënten met diabetes bij inclusie bedroeg 32% in de groep met 80 mg olezarsen en 14% in de groep met 50 mg olezarsen, vergeleken met 26% in de placebogroep. Over alle behandelingsgroepen heen werden de geïncludeerde patiënten bij aanvang van het onderzoek behandeld met statinen (24%), omega-3-vetzuren (38%), fibraten (46%) of andere lipidenverlagende therapieën (9%). Patiënten die een lipidenverlagende therapie kregen, moesten stabiele doses hebben gebruikt gedurende ten minste 4 weken vóór de screening en moesten gedurende het gehele onderzoek stabiele doses blijven krijgen. Bovendien moesten alle patiënten hun voorgeschreven dieet blijven volgen gedurende het gehele onderzoek. 71% van alle patiënten had een voorgeschiedenis van gedocumenteerde acute pancreatitis in de voorafgaande 10 jaar. De gemiddelde (standaarddeviatie [SD]) nuchtere TG-waarde bij baseline was 2.629,5 (1.315,45) mg/dl.

Bij het primaire werkzaamheidseindpunt, gedefinieerd als de procentuele verandering in nuchtere triglyceriden vanaf baseline tot maand 6 (gemiddelde van week 23, 25 en 27), leidde olezarsen tot een statistisch significante daling van de triglyceridenwaarden in de groep van 80 mg vergeleken met placebo; zie tabel 2 hieronder. Olezarsen 50 mg is geen goedgekeurd doseringsschema voor FCS en verdere analyses worden niet gegeven.

Tabel 2: Gemiddelde veranderingen ten opzichte van baseline (BL) en procentuele verandering in kleinste-kwadratengemiddelde (%) ten opzichte van baseline in lipiden-/lipoproteïneparameters bij patiënten met FCS in maand 6 en 12 (Balance-onderzoek)

Parameter (mg/dl)	Olezarsen 80 mg N = 22			Placebo N = 23			Olezarsen 80 mg vs. placebo	
	BL	% verandering in maand 6	% verandering in maand 12	BL	% verandering in maand 6	% verandering in maand 12	Behandelverschil (95%-BI)	
							in maand 6	in maand 12
Triglyceriden	2.613,1	-32	-39	2.595,7	+12	+21	-43,5* (-69,1; -17,9)	-59,4† (-90,7; -28,1)
Apo-C3	27,5	-66	-64	27,7	+8	+17	-73,7† (-94,6; -52,8)	-81,3† (-104,7; -57,9)
Apo-B48	11,6	-59	-79	14,2	+25	-4	-84,0† (-137,0; -31,0)	-75,6 (-153,2; +1,9)
Non-HDL-C	262,9	-19	-28	271,3	+5	+12	-24,2† (-40,5; -7,9)	-39,7† (-63,1; -16,3)

Afkortingen: apo-B48 = apolipoproteïne B48; apo-C3 = apolipoproteïne C3;

non-HDL-C = non-high-density-lipoproteïne-cholesterol; N = aantal patiënten; BI = betrouwbaarheidsinterval; BL = baseline.

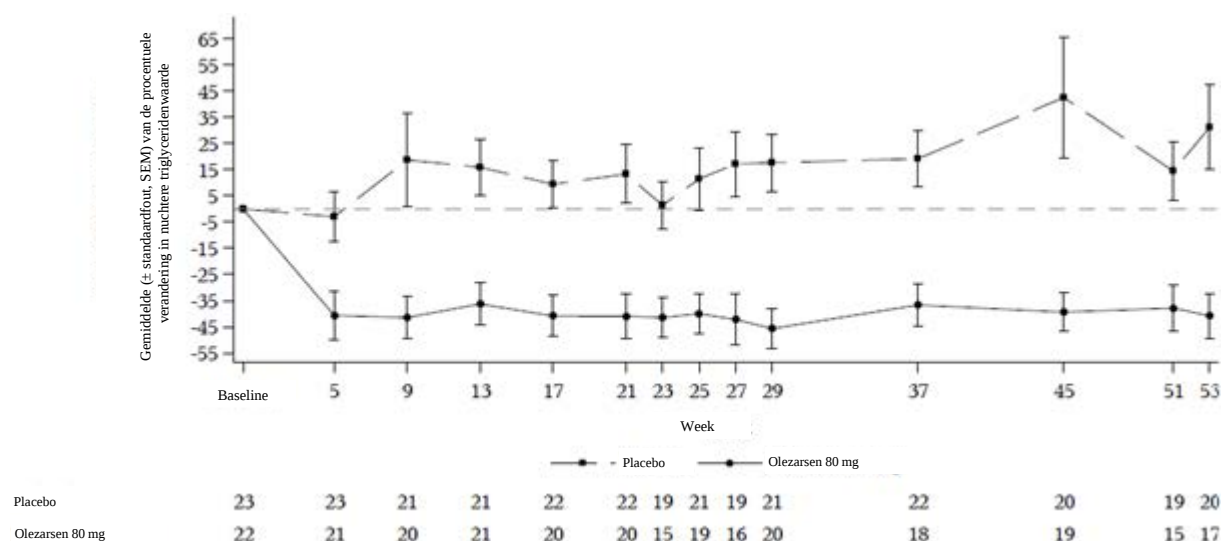
Opmerking: De resultaten van de analyses waren gebaseerd op een covariantieanalysemodel met als vaste effecten de behandeling, de twee stratificatiefactoren van de randomisatie, voorgeschiedenis van pancreatitis binnen 10 jaar vóór de screening (ja vs. nee) en eerdere behandeling met ongeconjugeerd ASO (ja vs. nee), en als covariabele de loggetransformeerde baselinewaarde. Ontbrekende gegevens werden geïmputeerd met imputatie van wash-out met placebo. De 95%-BI's van de behandelverschillen werden berekend met een robuuste schatter voor de variantie.

* Statistische significantie bereikt (p-waarde < 0,05).

† Nominale significantie bereikt (p-waarde < 0,05).

De voor placebo gecorrigeerde procentuele verandering in TG-waarden in maand 12 ten opzichte van baseline in de groep behandeld met 80 mg olezarsen was nominaal significant (tabel 2). Na toediening van de dosis van 80 mg olezarsen per 4 weken werd een daling van nuchtere apo-C3 waargenomen bij de eerste beoordeling (week 5). De voor placebo gecorrigeerde procentuele verandering ten opzichte van baseline was -57%, -69%, -74% en -81% in respectievelijk maand 1, 3, 6 en 12. Verlagen van de gehalten apo-B48 en non-HDL-C in de groep behandeld met 80 mg olezarsen werden aangetoond in maand 6 en bleven behouden tot en met maand 12. De gemiddelde procentuele veranderingen in TG-waarden in de loop van de tijd ten opzichte van baseline toonden een consistent verlagend effect aan gedurende de 12 maanden durende behandelingsperiode (figuur 1).

Figuur 1: Procentuele verandering in nuchtere triglyceridengehaltes in de loop van de tijd (Balance-onderzoek)



Gedurende de 12 maanden durende behandelingsperiode was de numerieke incidentie van pancreatitis bij patiënten behandeld met 80 mg olezarsen lager dan met placebo (1 patiënt had 1 voorval van beoordeelde acute pancreatitis in de groep met 80 mg olezarsen ten opzichte van 11 voorvallen bij 7 patiënten in de placebogroep). De tijd tot het eerste voorval van pancreatitis was langer in de groep met 80 mg olezarsen (357 dagen) dan in de groep met placebo (9 dagen). Het gemiddelde aantal voorvallen van pancreatitis per 100 patiëntjaren was 4,37 voor de gehele groep met olezarsen (groep van 80 mg en van 50 mg) vergeleken met 36,31 voor de placebogroep. De gemiddelde verhouding van voorvallen van pancreatitis voor de gehele groep met olezarsen ten opzichte van placebo was 0,12 (95%-BI: 0,022; 0,656).

Oudere patiënten

In klinische onderzoeken waren 111 patiënten (38%), behandeld met olezarsen, ≥ 65 jaar. Voor de veiligheid en werkzaamheid werden er over het geheel genomen geen verschillen waargenomen tussen deze patiënten en jongere volwassen patiënten.

Immunogeniciteit

In het Balance-onderzoek, met een behandelingsduur van maximaal 53 weken, werden zeer vaak antigeenemiddelantilichamen (*anti-drug antibodies*, ADA) gedetecteerd, waarbij 18 van de 43 patiënten (42%) die met olezarsen werden behandeld, tijdens de behandeling ADA ontwikkelden. Er werden geen aanwijzingen waargenomen dat ADA invloed zouden hebben op de farmacodynamiek, veiligheid of werkzaamheid; de gegevens zijn echter beperkt.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met olezarsen in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van FCS (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van olezarsen werden geëvalueerd na subcutane toediening van enkelvoudige en meervoudige doses (eenmaal per week en eenmaal per 4 weken) bij gezonde proefpersonen, en meervoudige doses (eenmaal per 4 weken) bij patiënten met FCS.

De maximumconcentratie ($C_{\max}$) en de oppervlakte onder de curve (AUC) van olezarsen vertoonden een enigszins grotere dan dosisproportionele stijging na enkelvoudige subcutane doses die varieerden van 10 tot 120 mg (d.w.z. 0,13 tot 1,5 maal de aanbevolen dosis) bij gezonde vrijwilligers.

Na een maandelijks toediening van 80 mg bij patiënten met FCS waren populatieschattingen (gemiddelde $\pm$ SD) van de $C_{\max}$ bij *steady state* en de AUC gedurende het doseringsinterval (AUC_{τ}) respectievelijk 883 ± 662 ng/ml en 7.440 ± 3.880 ng*uur/ml. Na herhaalde toediening (eenmaal per 4 weken) werd geen accumulatie van de $C_{\max}$ en AUC van olezarsen waargenomen.

Absorptie

Op basis van populatieschattingen wordt olezarsen na subcutane toediening snel geabsorbeerd, waarbij de tijd tot de maximumconcentratie in plasma ongeveer 2 uur na de dosis is.

Distributie

De verwachting is dat olezarsen na subcutane toediening voornamelijk gedistribueerd wordt naar de lever en de nierschors. Olezarsen is *in vitro* gebonden aan humane plasma-eiwitten ($> 99\%$). De populatieschatting voor het schijnbare centrale distributievolume is 91,9 l en voor het schijnbare perifere distributievolume 2.960 l.

Biotransformatie

Olezarsen is geen substraat voor het CYP-metabolisme, en wordt door endo- en exonucleasen gemetaboliseerd tot korte oligonucleotidefragmenten van variabele grootte.

Eliminatie

De terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 4 weken.

De gemiddelde fractie van ongewijzigd ASO dat in de urine werd uitgescheiden, was minder dan 1% van de toegediende dosis binnen 24 uur.

Immunogeniciteit

De waargenomen incidentie van ADA is in grote mate afhankelijk van de gevoeligheid en specificiteit van de assay. In het Balance-onderzoek had de aanwezigheid van ADA geen invloed op de $C_{\max}$ van olezarsen in plasma, maar leidde deze wel tot een stijging van de dalconcentraties (C_{dal}).

Bijzondere populaties

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen formele klinische onderzoeken uitgevoerd naar het effect van een nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van olezarsen. Een farmacokinetische en farmacodynamische populatieanalyse duidde niet op klinisch betekenisvolle verschillen in de farmacokinetiek of farmacodynamiek van olezarsen op basis van een lichte of matige nierfunctiestoornis ($\text{eGFR} \geq 30$ tot < 90 ml/min/1,73 m²).

Olezarsen is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of nierfalen.

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen formele klinische onderzoeken uitgevoerd naar het effect van een leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van olezarsen. Een farmacokinetische en farmacodynamische populatieanalyse duidde niet op klinisch betekenisvolle verschillen in de farmacokinetiek of farmacodynamiek van olezarsen op basis van een lichte leverfunctiestoornis (totaalbilirubine $\leq$ ULN en ASAT $>$ ULN; of totaalbilirubine $> 1,5 \times$ ULN ongeacht de ASAT-waarde).

Olezarsen is niet onderzocht bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis.

Leeftijd, geslacht, gewicht en ras

Op basis van de farmacokinetische en farmacodynamische populatieanalyse hebben lichaamsgewicht (variërend van 45 tot 131 kg), geslacht en ras geen klinisch betekenisvol effect op de blootstelling aan olezarsen of verlagingen van apo-C3 en triglyceriden bij *steady state*.

Over het geheel genomen zijn er geen verschillen in farmacokinetiek waargenomen tussen volwassen en oudere patiënten (leeftijd ≥ 65 jaar).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

In dieronderzoeken met de ongeconjugeerde vorm van olezarsen, volanesorsen, duiden de beschikbare gegevens erop dat volanesorsen in zeer geringe hoeveelheden in de melk wordt uitgescheiden. Vanwege de lage orale biologische beschikbaarheid van volanesorsen wordt het onwaarschijnlijk geacht dat deze geringe concentraties in de melk zouden leiden tot systemische blootstelling als gevolg van de lactatie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumdiwaterstoffosfaat (E339)
Dinatriumwaterstoffosfaat (E339)
Natriumchloride
Water voor injectie
Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH) (E524)
Zoutzuur (voor aanpassing van de pH) (E507)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

Tryngolza kan in de oorspronkelijke verpakking bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C) worden bewaard gedurende maximaal 6 weken. Indien het niet binnen die 6 weken wordt gebruikt, moet het worden weggegooid.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,8 ml oplossing voor injectie in een spuit van type I-glas met een aan de spuit bevestigde roestvrijstalen naald, harde naaldbescherming en zuigerstop van gesiliconiseerd chloorbutylelastomeer. De spuit is gemonteerd tot een voorgevulde wegwerppen met een enkele dosis.

Verpakkingsgrootte van één voorgevulde pen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De voorgevulde pen met een enkele dosis moet ten minste 30 minuten vóór gebruik uit de koelkast (2 °C tot 8 °C) worden genomen om deze vóór de injectie op kamertemperatuur (maximaal 30 °C) te laten komen. Andere opwarmmethoden (bijvoorbeeld warm water of magnetron) mogen niet worden gebruikt.

Het geneesmiddel moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd. De oplossing moet een heldere en kleurloze tot gele vloeistof zijn. Het is normaal dat er in de oplossing luchtbelletjes te zien zijn. Als de oplossing troebel is of zichtbare deeltjes bevat, mag de inhoud niet worden geïnjecteerd en moet het geneesmiddel aan de apotheek worden geretourneerd. Niet gebruiken als de oplossing bevroren lijkt.

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

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

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

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

EU/1/25/1969/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

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

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

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

- Periodieke veiligheidsverslagen

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

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

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

- **Risk management plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS – ENKELVOUDIGE VERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tryngolza 80 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
olezarsen

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen met een enkele dosis bevat 80 mg olezarsen (als olezarsennatrium) in 0,8 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumdiwaterstoffosfaat, dinatriumwaterstoffosfaat, natriumchloride, water voor injectie, zoutzuur en natriumhydroxide. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 voorgevulde pen

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Eenmalig gebruik
Voor subcutaan gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Hier openen.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Datum waarop het medicijn moet worden weggegooid (bij bewaren beneden 30 °C): ____/____/____

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

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

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

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

EU/1/25/1969/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Tryngolza

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE PEN

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

Tryngolza 80 mg injectie
olezarsen
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,8 ml (1 dosis)

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Tryngolza 80 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen. olezarsen

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

Tryngolza is een geneesmiddel dat ervoor zorgt dat het lichaam vetten op een andere manier afbreekt. Dit wordt een vetverlagend geneesmiddel genoemd. Het bevat de werkzame stof olezarsen.

Het wordt samen met beperkingen in het dieet gebruikt bij de behandeling van mensen van 18 jaar en ouder met familiair chylomicronemiesyndroom (FCS). FCS is een erfelijke ziekte. Door deze ziekte krijgen mensen een hogere hoeveelheid vetten in hun bloed dan normaal. Deze vetten heten triglyceriden. Dit kan leiden tot een ontsteking van de alvleesklier. Dit is heel pijnlijk en kan zorgen voor blijvende schade aan de alvleesklier. Ook kan het levensbedreigend zijn.

Olezarsen blokkeert de aanmaak van een molecuul. Dit molecuul vertraagt de verwijdering van triglyceriden. Hierdoor helpt het de hoeveelheid triglyceriden in het bloed te verlagen. Zo kan het ervoor zorgen dat ontsteking van de alvleesklier (acute pancreatitis) minder vaak voorkomt.

U krijgt Tryngolza alleen als met genetisch onderzoek is bewezen dat u FCS heeft.

Heeft u eerder andere geneesmiddelen gekregen voor het verlagen van de hoeveelheid triglyceriden in uw bloed? En heeft u een vetarm dieet gevolgd dat niet veel effect heeft gehad? Dan kunt u Tryngolza krijgen.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Heeft u een van de volgende medische problemen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Een probleem met uw lever of nieren.
- Weinig bloedplaatjes in uw bloed. Bloedplaatjes zijn een type bloedcellen die samenklonteren om zo te helpen bij de bloedstolling.

Allergische reacties

Tryngolza kan leiden tot ernstige allergische reacties. Krijgt u klachten van een ernstige allergische reactie (zie rubriek 4)? Stop dan met het gebruik van dit middel. Neem meteen contact op met uw arts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bent u jonger dan 18 jaar? Dan mag u dit middel niet gebruiken. Er is geen onderzoek gedaan naar olezarsen bij patiënten jonger dan 18 jaar. Het is niet bekend welke invloed dit geneesmiddel heeft op deze patiënten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Tryngolza nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Tryngolza kan gebruikt worden met andere vetverlagende geneesmiddelen. Bijvoorbeeld statinen en fibraten.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Het is niet bekend of dit geneesmiddel schadelijk kan zijn voor een ongeboren baby. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Gebruik Tryngolza dan liever niet. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten anticonceptie gebruiken die goed werkt.

Het is niet bekend of olezarsen in de moedermelk terechtkomt. Het is niet bekend of dit geneesmiddel invloed kan hebben op een pasgeboren baby of zuigeling die borstvoeding krijgt. Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of wilt gaan geven. Uw arts beslist dan of u dit geneesmiddel moet gaan gebruiken of borstvoeding moet geven. Dit hangt af van wat het beste is voor u en uw baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Tryngolza heeft geen of bijna geen invloed op hoe goed u kunt rijden en machines kunt bedienen.

Tryngolza bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 80 mg, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

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

U moet tijdens de behandeling met Tryngolza het hele vetarme dieet blijven volgen dat uw arts heeft aanbevolen.

De aanbevolen dosering is 80 mg 1 keer per maand. U moet de dosis elke maand op dezelfde dag krijgen.

Tryngolza moet onder de huid worden geïnjecteerd (subcutane toediening). Dit kan in uw buik, de voorkant van uw bovenbenen of de achterkant van uw bovenarmen. U of uw verzorger krijgt training in hoe Tryngolza te gebruiken volgens de regels voor gebruik. Die staan aan het einde van deze

bijsluiter. Injecteert u dit geneesmiddel zelf? Dan mag u het alleen onder de huid van uw buik of bovenbenen injecteren. Alleen een zorgverlener of verzorger mag u een injectie geven in de achterkant van uw bovenarm.

Elke voorgevulde pen met een enkele dosis van dit geneesmiddel geeft u een dosis van 80 mg in 0,8 ml. De pen kan maar 1 keer worden gebruikt. Hij moet na gebruik worden weggegooid.

Voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, is het belangrijk dat u de uitleg voor gebruik aan het einde van deze bijsluiter leest, begrijpt en heel goed volgt.

Lijkt het of de oplossing bevroren is, is de oplossing troebel of bevat de oplossing deeltjes? Gebruik dit geneesmiddel dan niet. Het moet een heldere, kleurloze tot gele vloeistof zijn. Het kan zijn dat u luchtbelletjes in de oplossing ziet. Dit is normaal.

Injecteer **niet**:

- binnen 5 cm van de navel
- in huid die gekneusd, gevoelig, rood of hard is
- in littekens of beschadigde huid.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Heeft u te veel van dit middel geïnjecteerd? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Of ga meteen naar de afdeling spoedeisende hulp van een ziekenhuis. Zelfs als u geen klachten heeft. Zorgverleners houden u dan in de gaten. U krijgt ondersteunende zorg als dat nodig is. Neem de doos van het geneesmiddel of de pen mee.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Bent u uw dosis van dit middel vergeten? Injecteer dan uw volgende dosis zo snel mogelijk. Blijf vanaf dat moment uw injecties elke maand toedienen. Heeft u nog vragen over uw schema voor het toedienen van dit middel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van dit middel. Behalve als u dat met uw arts heeft afgesproken.

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Ernstige bijwerkingen

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

Krijgt u last van de volgende bijwerkingen? Neem dan meteen contact op met uw arts.

- allergische reacties (overgevoeligheidsreacties). Deze reacties kunnen levensbedreigend zijn. Klachten van een allergische reactie kunnen zijn: moeite met ademen, benauwd gevoel in de keel, zwelling van het gezicht, de lippen, de mond, de tong en/of de keel, rode huid en koude rillingen.

Andere bijwerkingen

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

- hoofdpijn
- pijn, gevoeligheid of een stijf gevoel in uw gewrichten (artralgie)

- roodheid (erytheem) op de plaats van de injectie
- overgeven.

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

- pijnlijke spieren (myalgie)
- verandering van de huidkleur op de plaats van de injectie
- koude rillingen
- pijn op de plaats van de injectie
- zwelling op de plaats van de injectie.

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de voorgevulde pen na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Tryngolza kan in de oorspronkelijke verpakking ook buiten de koelkast (maximaal 30 °C) worden bewaard voor maximaal 6 weken. Bewaart u Tryngolza buiten de koelkast? Schrijf dan op de buitenverpakking wanneer het geneesmiddel moet worden weggegooid. De datum waarop het geneesmiddel moet worden weggegooid, is maximaal 6 weken nadat het uit de koelkast is genomen. Schrijf deze datum in de ruimte die is aangegeven voor bewaren bij maximaal 30 °C. Is de uiterste gebruiksdatum op het etiket van de voorgevulde pen voorbij? Of is de op de doos aangegeven weggooidatum voorbij? Gebruik dan de voorgevulde pen niet en gooi deze weg.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is olezarsen. Elke voorgevulde pen met een enkele dosis bevat 80 mg olezarsen in 0,8 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumdiwaterstoffsfaat (E339), dinatriumwaterstoffsfaat (E339), natriumchloride, water voor injecties, natriumhydroxide (E524), zoutzuur (E507) (zie rubriek 2 onder 'Natrium').

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

Tryngolza is een heldere, kleurloze tot gele oplossing voor injectie in een voorgevulde wegwerppen met een enkele dosis. Elke voorgevulde pen bevat 0,8 ml oplossing.

Verpakkingsgrootte van 1 voorgevulde pen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Ionis Ireland Limited

St. James House

72 Adelaide Road, Dublin 2

D02 Y017

Ierland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

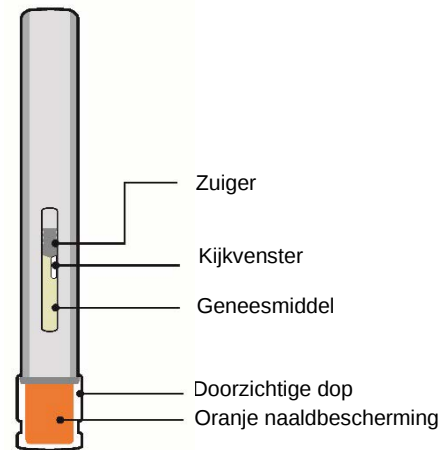
Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

UITLEG VOOR GEBRUIK

Tryngolza is een injectie die onder de huid wordt gegeven met een voorgevulde wegwerpen met een enkele dosis.

Gebruik dit middel pas als u de uitleg hieronder goed begrijpt. Heeft u nog vragen over hoe u dit middel moet gebruiken? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Voorgevulde pen met een enkele dosis



Andere materialen (niet bijgeleverd)



Alcoholdoekje



Naaldencontainer



Watje of gaasje



Pleister

Vorbereiden op de injectie van Tryngolza

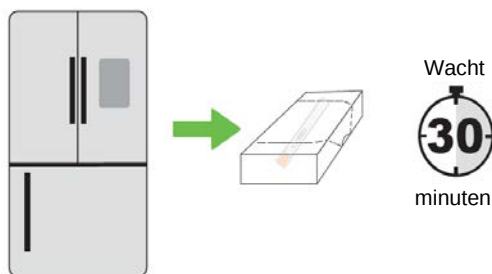
Stap 1 Uit de koelkast halen

a) Haal de voorgevulde pen uit de koelkast (2 °C tot 8 °C).

b) Bewaar de voorgevulde pen in de oorspronkelijke doos en laat de voorgevulde pen vóór injectie 30 minuten op kamertemperatuur komen (maximaal 30 °C).

Probeer **niet** om het opwarmen te versnellen met andere warmtebronnen. Zoals een magnetron of warm water.

Bewaart u Tryngolza buiten de koelkast? Schrijf dan op de buitenverpakking de datum waarop het middel moet worden weggegooid. Dit is maximaal 6 weken nadat u het middel uit de koelkast heeft gehaald. Schrijf deze datum in de ruimte die is aangegeven voor bewaren bij maximaal 30 °C.



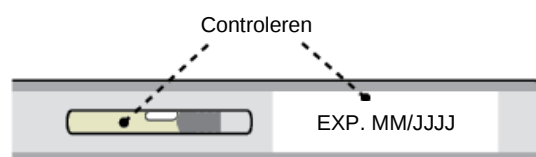
Stap 2 Het geneesmiddel controleren

a) Controleer de uiterste gebruiksdatum ('EXP'). Gebruik Tryngolza niet als de datum achter 'EXP' of de op de doos aangegeven weggooidatum voorbij is.

b) Controleer het geneesmiddel door het kijkvenster. Het geneesmiddel moet een heldere en kleurloze tot gele vloeistof zijn. Het mag geen deeltjes bevatten. Het is normaal om luchtbelletjes in de oplossing te zien.

Gebruik de voorgevulde pen **niet** als:

- de doorzichtige dop ontbreekt of niet vast zit.
- de uiterste gebruiksdatum ('EXP') of de datum waarop het middel moet worden weggegooid voorbij is.
- het geneesmiddel er bevroren, troebel of verkleurd uit ziet, of deeltjes bevat.
- de voorgevulde pen beschadigd lijkt te zijn.



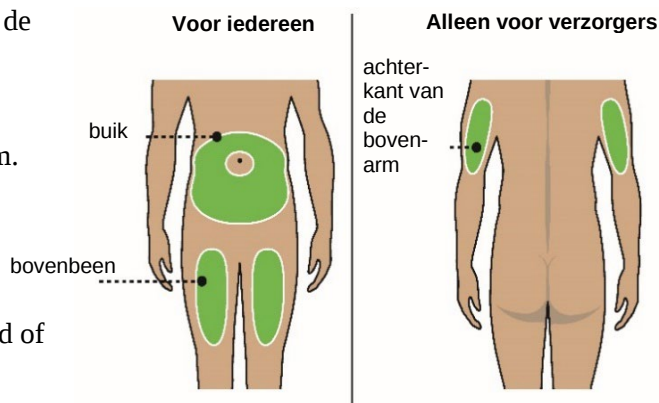
Stap 3 De injectieplaats kiezen

a) Kies een injectieplaats op de buik of de voorkant van het bovenbeen.

b) Alleen verzorgers mogen de injectie zetten in de achterkant van de bovenarm.

Injecteer **niet**:

- binnen 5 cm van de navel
- in huid die gekneusd, gevoelig, rood of hard is
- in littekens of beschadigde huid.



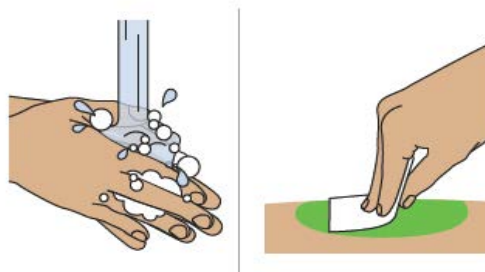
Stap 4 Handen wassen en de injectieplaats reinigen

De persoon die de injectie zal geven moet:

a) Handen wassen met water en zeep.

b) De injectieplaats schoonmaken met een alcoholdoekje. Doe dit met een cirkelvormige beweging. Laat de huid aan de lucht drogen.

Raak de gereinigde huid vóór de injectie **niet** aan.



Tryngolza injecteren

Stap 5 De doorzichtige dop verwijderen en weggooien

a) Houd de voorgevulde pen in het midden vast, met de doorzichtige dop van u vandaan gericht.

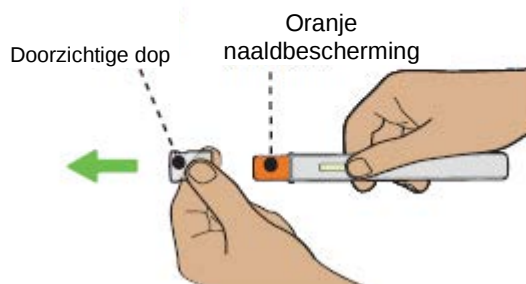
b) Verwijder de doorzichtige dop door hem er recht af te trekken. Draai de dop er **niet** af. De naald zit in de oranje naaldbescherming.

c) Gooi de doorzichtige dop weg bij het afval of in de naaldencontainer.

Verwijder de doorzichtige dop pas **vlak voordat** u gaat injecteren.

Plaats de dop **niet** opnieuw op de voorgevulde pen.

Duw de oranje naaldbescherming **niet** tegen uw hand of vinger.



Stap 6 Beginnen met de injectie

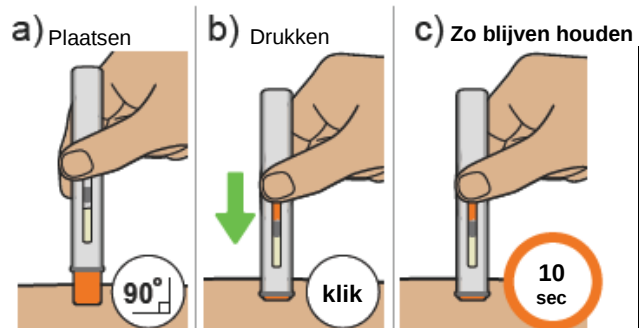
a) Houd de voorgevulde pen met 1 hand vast. Plaats de oranje naaldbescherming in een hoek van 90 graden tegen uw huid. Zorg ervoor dat u het kijkvenster kunt zien.

b) Druk stevig en houd de voorgevulde pen recht tegen de huid. U hoort een klik wanneer de injectie begint.

Het kan zijn dat u een tweede klik hoort. Dit is normaal. De injectie is nog niet klaar.

c) Houd de voorgevulde pen 10 seconden tegen de huid om zeker te zijn dat de volledige dosis is gegeven.

Beweeg, draai of verander de hoek van de voorgevulde pen **niet** tijdens de injectie.



Stap 7 De injectie stoppen

a) Controleer of het oranje staafje (de zuiger) helemaal naar beneden is gekomen en het kijkvenster helemaal vult. Vult de oranje zuiger het kijkvenster niet helemaal? Dan heeft u mogelijk niet de volledige dosis gekregen.

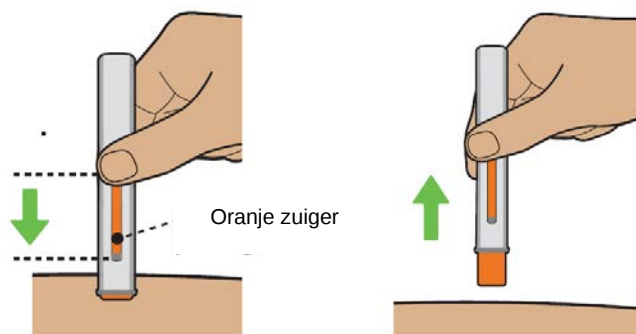
Is dit het geval? Of maakt u zich om een andere reden zorgen? Neem dan contact op met uw zorgverlener.

b) Verwijder de voorgevulde pen door deze recht omhoog te tillen. Nadat u de pen van de huid heeft verwijderd, komt de oranje naaldbescherming over de naald en zet zichzelf daar vast.

c) Het kan zijn dat u op de plaats van de injectie een beetje bloed of vloeistof ziet. Dit is normaal.

Druk zo nodig met een watje of gaasje op die plaats. Plak er een pleister op.

Gebruik de voorgevulde pen **niet** opnieuw.



Tryngolza weggooien

Stap 8 De voorgevulde pen weggooien

Doe de gebruikte voorgevulde pen meteen na gebruik in een naaldencontainer.

Gooi de voorgevulde pen **niet** weg bij het huishoudelijk afval.

Gebruik uw gebruikte naaldencontainer **niet** opnieuw.

Gebruik de voorgevulde pen of doorzichtige dop **niet** opnieuw.

Heeft u geen naaldencontainer? Dan kunt u een afvalbak voor huishoudelijk afval gebruiken die:

- gemaakt is van hard plastic
- u kunt afsluiten met een goed sluitende, prikbestendige deksel. Zo kan scherp afval er niet uit steken
- rechtop staat en stevig blijft staan tijdens gebruik
- niet lekt, en
- een duidelijk etiket heeft met een waarschuwing dat de container gevaarlijk afval bevat.



Is uw naaldencontainer bijna vol? Volg dan de voorschriften op die in uw gemeente gelden voor de afvoer van scherpe voorwerpen. Op die manier wordt uw naaldencontainer op de juiste wijze afgevoerd. Er kunnen lokale voorschriften zijn over de manier waarop u gebruikte voorgevulde pennen moet weggooien. Vraag het aan uw apotheker of ga naar de website (als deze beschikbaar is) van uw lokale volksgezondheidsinstantie of GGD voor meer informatie over de wijze waarop u scherp afval in uw woonplaats moet weggooien.

BIJLAGE IV

CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING TOT GELIJKWAARDIGHEID EN AFWIJKing

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Gelijkwaardigheid**

Het CHMP is van mening dat Tryngolza gelijkwaardig is aan de toegelaten weesgeneesmiddelen als bedoeld in artikel 3 van Verordening (EG) nr. 847/2000 van de Commissie, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.

- **Afwijking**

Het CHMP is van mening dat krachtens artikel 8 van Verordening (EG) nr. 141/2000 en artikel 3 van Verordening (EG) nr. 847/2000 van de Commissie de volgende afwijking overeenkomstig artikel 8.3 van diezelfde Verordening van toepassing is, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport:

de aanvrager kon in zijn aanvraag aantonen dat het geneesmiddel, hoewel vergelijkbaar met Waylivra, veiliger, werkzamer of anderszins klinisch superieur is (zoals omschreven in artikel 3 van Verordening (EG) nr. 847/2000 van de Commissie) voor dezelfde therapeutische indicatie.