

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Tryngolza 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка еднодозова предварително напълнена писалка съдържа 80 mg олезарсен (olezarsen) (като олезарсен натрий) в 0,8 ml разтвор.

Всеки ml съдържа 100 mg олезарсен (olezarsen) (като олезарсен натрий).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор

Бистър, безцветен до жълт разтвор с рН приблизително 7,4 и осмолалитет приблизително 290 mOsm/kg.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Tryngolza е показан като допълнение към диетата при възрастни пациенти за лечение на генетично потвърден синдром на фамилна хиломикронемия (familial chylomicronemia syndrome, FCS).

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка

фа

Препоръчителната доза олезарсен е 80 mg, прилагана чрез подкожна инжекция веднъж месечно.

#### *Пропусната доза*

Ако бъде пропусната доза, Tryngolza трябва да се приложи възможно най-скоро. Приложението на месечни интервали трябва да се поднови от датата на последната приложена доза.

#### Специални популации

##### *Популация в старческа възраст*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст  $\geq 65$  години (вж. точка 5.2).

##### *Бъбречно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR]  $\geq 30$  до  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точка 5.2).

Олезарсен не е проучван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест и трябва да се използва при тези пациенти само ако очакваната клинична полза надвишава риска.

#### *Чернодробно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин  $\leq$  горната граница на нормата [upper limit of normal, ULN], с аспартат аминотрансфераза [AST]  $>$  ULN или общ билирубин  $> 1-1,5 \times$  ULN с каквато и да е стойност на AST) (вж. точка 5.2).

Олезарсен не е проучван при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане и трябва да се използва при тези пациенти само ако очакваната клинична полза надвишава риска.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на този лекарствен продукт при деца и юноши под 18-годишна възраст все още не са установени. Липсват данни (вж. точка 5.1).

#### Начин на приложение

Този лекарствен продукт е предназначен само за подкожно приложение. Той не трябва да се прилага интрамускулно.

Всяка предварително напълнена писалка е само за еднократна употреба.

Пациентите и/или обгрижващите лица трябва да бъдат обучени за прилагането на този лекарствен продукт в съответствие с изчерпателните указания за употреба в края листовката.

Този лекарствен продукт трябва да се прилага в областта на корема или в предната част на бедрото. Задната част на мишницата също може да се използва като място на инжектиране, ако инжекцията се поставя от медицински специалист или обгрижващо лице. Той не трябва да се инжектира в кожа, която е насинена, болезнена, зачервена или твърда, в белези или наранена кожа; областта около пъпа трябва да се избягва.

Някои пациенти може да не се повлияят от лечението след 6 месеца, като в такъв случай прекратяването на лечението с олезарсен трябва да се обмисли от предписващия лекар индивидуално за всеки пациент.

За указания относно работата с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Реакции на свръхчувствителност

Реакции на свръхчувствителност (включително симптоми на дифузен еритем и втрисане) са съобщени при пациенти, лекувани с Tryngolza (вж. точка 4.8). Ако възникне сериозна реакция на свръхчувствителност, Tryngolza трябва незабавно да се спре и да се започне подходяща терапия.

## Обща информация

Към момента на издаване на разрешението за употреба съществуват ограничени данни за безопасността на употребата на олезарсен при пациенти с FCS. Въпреки че по време на клиничната разработка не са установени сериозни рискове от тромбоцитопения, хепатотоксичност или бъбречна токсичност, тези нежелани реакции са наблюдавани при някои антисенс олигонуклеотиди и не могат да бъдат напълно изключени.

## Употреба при пациенти с нисък брой тромбоцити

Някои пациенти с FCS са чувствителни към вариабилност на броя на тромбоцитите с течение на времето като част от естествената история и прогресията на заболяването. Наличните данни от употребата на олезарсен при пациенти с FCS с брой на тромбоцитите  $< 100\,000/\text{mm}^3$  са ограничени.

## Помощно вещество с известно действие

### *Натрий*

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза 80 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

*In vitro* проучванията показват, че олезарсен не е субстрат или инхибитор на транспортери, не взаимодейства с лекарства, свързани във висока степен с плазмените протеини, и не е инхибитор или индуктор на цитохром P450 (CYP) ензимите. Олигонуклеотидните терапевтични средства, включително олезарсен, обикновено не са субстрати на CYP ензимите. Поради това не се очаква олезарсен да предизвиква или да бъде повлиян от взаимодействия, медиранни от транспортери, свързване с плазмените протеини или CYP ензими.

Tryngolza може да се използва с други лекарства за понижаване на липидите, например статини и фибрати.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Липсват данни от употребата на олезарсен при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Tryngolza по време на бременност, а жените с детероден потенциал трябва да прилагат ефективна контрацепция.

### Кърмене

Няма информация за екскрецията на олезарсен/метаболитите в кърмата, за ефектите на екскрецията на върху новородените/кърмачетата или за ефектите на олезарсен върху образуването на кърма при лекуваните жени (вж. точка 5.3).

Неконюгираният антисенс олигонуклеотид (antisense oligonucleotide, ASO), който има същата нуклеотидна последователност, но не съдържа N-ацетилгалактозамин (GalNAc), присъства в млякото на мишки в период на лактация в много ниски нива. Продуктите на основата на олигонуклеотиди обикновено имат ниска перорална бионаличност. Поради ниската перорална

бионаличност на този лекарствен продукт се счита, че е малко вероятно ниските нива в кърмата да доведат до клинично значими нива при новородените/кърмачетата.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### Фертилитет

Липсват клинични данни за ефекта на този лекарствен продукт върху човешкия фертилитет.

Не са наблюдавани неблагоприятни ефекти на олезарсен върху фертилитета при мишки (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Олезарсен не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

При пациенти с FCS най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението с олезарсен са еритем на мястото на инжектиране (17%), главоболие (16%), артралгия (15%) и повръщане (10%).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Данните за безопасност, описани по-долу, отразяват експозицията на олезарсен при 89 пациенти с FCS в клинични изпитвания, които са получили поне една доза олезарсен. От тях 77 пациенти са получили поне 6 месеца лечение, а 65 пациенти - поне 12 месеца лечение. Средната продължителност на лечението при тези пациенти е 521 дни (диапазон: 28-1080 дни).

Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас по MedDRA. Честотата на нежеланите реакции е определена, като е използвана следната условност: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ), много редки ( $< 1/10\,000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 1: Нежелани реакции**

| Системо-органен клас                                            | Много чести | Чести               |
|-----------------------------------------------------------------|-------------|---------------------|
| Нарушения на имунната система                                   |             | Свръхчувствителност |
| Нарушения на нервната система                                   | Главоболие  |                     |
| Стомашно-чревни нарушения                                       | Повръщане   |                     |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Артралгия   | Миалгия             |

| Системо-органен клас                             | Много чести                      | Чести                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Еритем на мястото на инжектиране | Промяна на цвета на мястото на инжектиране<br>Втрисане<br>Болка на мястото на инжектиране<br>Оток на мястото на инжектиране |

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Свръхчувствителност*

При употребата на олезарсен е наблюдавана свръхчувствителност. Тежки реакции на свръхчувствителност (включително симптоми на бронхоспазъм, дифузен еритем, оток на лицето, уртикария, втрисане и миалгия) са наблюдавани при 2-ма пациенти в клинични изпитвания. И при двамата пациенти събитието е било остро, изисквало е лечение и е довело до прекратяване на лечението.

##### *Реакции на мястото на инжектиране*

При пациенти с FCS, лекувани с олезарсен, са се появили реакции на мястото на инжектиране. Тези локални реакции са предимно леки и се състоят от еритем (17%), промяна на цвета (9%), болка (6%) и подуване (5%) на мястото на инжектиране. Тези събития са или самоограничаващи се, или обикновено могат да бъдат овладени чрез симптоматично лечение.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

В случай на предозиране пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани и да им бъдат приложени поддържащи грижи, ако е необходимо.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: липидомодифициращи средства, други липидомодифициращи средства, анатоно-терапевтичен химичен (АТС) код: **все още не е определен**

#### Механизъм на действие

Олезарсен е конюгат на антисенс олигонуклеотид с триантенен N-ацетилгалактозамин (GalNAc3), който причинява разграждане на информационната рибонуклеинова киселина (иРНК) на аполипопротеин С3 (apoC-III) чрез селективно свързване с неговата иРНК, което води до медирано от рибонуклеаза H1 (RNase H1) разцепване на apoC-III иРНК. Олезарсен е напълно комплементарен на мястото в хромозома 11, позиции 116 833 046 до 116 833 065, съответстващи на гена apoC-III според версия 109 на Ensembl (GRCh38 build) на генома на *homo sapiens*. Това довежда до специфично намаляване на серумния apoC-III, което води до намаляване на триглицеридите в плазмата. Проучванията сочат, че apoC-III регулира както метаболизма на триглицеридите, така и чернодробния клирънс на хиломикроните и други богати на триглицериди липопротеини.

## Фармакодинамични ефекти

### *Ефекти на олезарсен върху липидните параметри*

В едно фаза 3 клинично изпитване при пациенти с FCS (изпитване Balance) приложението на олезарсен намалява apoC-III, триглицеридите (TG), триглицеридите в хиломикроните, аполипопротеин В-48 (apoB-48), общия холестерол (TC) и не-HDL холестерола (non-HDL-C). Той също така повишава холестерола в липопротеините с висока плътност (HDL), общия аполипопротеин В (apoB) и холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-C). Средните нива на LDL-C остават в нормалните граници (т.е. < 70 mg/dl) при 74% от пациентите.

### *Кардиоелектрофизиология*

При доза 1,5 пъти по-голяма от максималната препоръчителна доза олезарсен не е наблюдавано клинично значимо коригиране удължаване на QTc интервала.

## Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на олезарсен са проучени в рандомизирано, многоцентрово, двойнослепо, плацебо-контролирано клинично изпитване (изпитване Balance), което включва 66 възрастни пациенти с FCS. Пациентите са преминали скрининг и са включени въз основа на документирани варианти със загуба на функция в различни гени, за които е известно, че причиняват пълен или частичен дефицит във функцията на липопротеин липазата - ензим, който хидролизира TG, пренасяни от богати на TG липопротеини, в свободни мастни киселини. След  $\geq 4$ -седмичен встъпителен период, в който пациентите продължават да спазват диета с  $\leq 20$  g мазнини на ден, пациентите са разпределени на случаен принцип 1:1 в кохорта А (50 mg) или кохорта В (80 mg) и всяка кохорта е допълнително рандомизирана 2:1 да получава съответно олезарсен или плацебо чрез подкожно инжектиране в продължение на 53-седмичен период на лечение.

Основните критерии за включване в проучването са: диагноза FCS, потвърдена чрез документиране на хомозигот, съставен хетерозигот или двоен хетерозигот за мутации със загуба на функция в гени, причиняващи тип 1 [като липопротеин липаза (LPL), протеин 1, свързващ липопротеините с висока плътност, фиксиран върху гликозилфосфатидилинозитол (GPIHBP1), аполипопротеин А5 (APOA5), аполипопротеин С2 (APOC2), глицерол-3-фосфат дехидрогеназа 1 (GPD1) или фактор на зреене на липазата 1 (LMF1)], със или без анамнеза за панкреатит. Анамнеза за панкреатит се дефинира като регистрирана диагноза остър панкреатит или хоспитализация за силна коремна болка, съответстваща на остър панкреатит, без алтернативна диагноза, в рамките на 10 години преди скрининга. Включването на пациенти без анамнеза за панкреатит е ограничено до 35% (т.е.  $\leq 21$  от планираните 60 пациенти).

Демографските и изходните характеристики на пациентите като цяло са сходни в трите групи на лечение. Включени са общо 66 пациенти. Средната възраст е 45 години, 38 (58%) са жени, 56 (85%) са от бялата раса, а 59 (89%) са от неиспански или латиноамерикански произход. От общо 66 пациенти 55 (83%) са имали мутация със загуба на функция в LPL гена, включително 40 (61%) с хомозиготна мутация на LPL, а 11 (17%) са имали други причинни варианти в гените APOA5, GPIHBP1, LMF1 и APOC2. Делът на пациентите с диабет при включването е 32% в групата на олезарсен 80 mg и 14% в групата на олезарсен 50 mg в сравнение с 26% в групата на плацебо. Във всички групи на лечение включените пациенти са лекувани със статини (24%), омега-3 мастни киселини (38%), фибрати (46%) или други липидопонижаващи средства (9%) при включване в изпитването. Пациентите на липидопонижаваща терапия е трябвало да поддържат установени дози в продължение на поне 4 седмици преди скрининга и да останат на установена терапия по време на изпитването. Освен това всички пациенти е трябвало да спазват предписаната им диета през цялото времетраене на изпитването. Седемдесет и един процента (71%) от всички пациенти са имали анамнеза за документиран остър панкреатит през последните 10 години. Средното (стандартно отклонение [SD]) ниво на TG на гладно на изходното ниво е 2 629,5 (1 315,45) mg/dl.

Олезарсен води до статистически значимо намаляване на нивата на триглицеридите в групата на 80 mg в сравнение с плацебо при първичната крайна точка за ефикасност, определена като процентна промяна на триглицеридите на гладно от изходното ниво до месец 6 (средна стойност от седмици 23, 25 и 27), вижте Таблица 2 по-долу. Олезарсен 50 mg не е одобрена схема на лечение при FCS и не са показани допълнителни анализи.

**Таблица 2: Средна стойност на изходното ниво (Baseline, BL) и промени в средната стойност по метода на най-малките квадрати в проценти (%) от изходното ниво на параметрите на липидите/липопротеините при пациенти с FCS на месеци 6 и 12 (изпитване Balance)**

| Параметър (mg/dl) | Олезарсен 80 mg<br>N = 22 |                      |                       | Плацебо<br>N = 23 |                      |                       | Олезарсен 80 mg<br>спрямо плацебо |                           |
|-------------------|---------------------------|----------------------|-----------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------------------|---------------------------|
|                   | BL                        | % промяна на месец 6 | % промяна на месец 12 | BL                | % промяна на месец 6 | % промяна на месец 12 | Разлика в лечението (95% CI)      |                           |
|                   |                           |                      |                       |                   |                      |                       | на месец 6                        | на месец 12               |
| Триглицериди      | 2 613,1                   | -32                  | -39                   | 2 595,7           | +12                  | +21                   | -43,5*<br>(-69,1; -17,9)          | -59,4†<br>(-90,7; -28,1)  |
| АpoC-III          | 27,5                      | -66                  | -64                   | 27,7              | +8                   | +17                   | -73,7†<br>(-94,6; -52,8)          | -81,3†<br>(-104,7; -57,9) |
| АpoB-48           | 11,6                      | -59                  | -79                   | 14,2              | +25                  | -4                    | -84,0†<br>(-137,0; -31,0)         | -75,6<br>(-153,2; +1,9)   |
| Не-HDL-C          | 262,9                     | -19                  | -28                   | 271,3             | +5                   | +12                   | -24,2†<br>(-40,5; +7,9)           | -39,7†<br>(-63,1; -16,3)  |

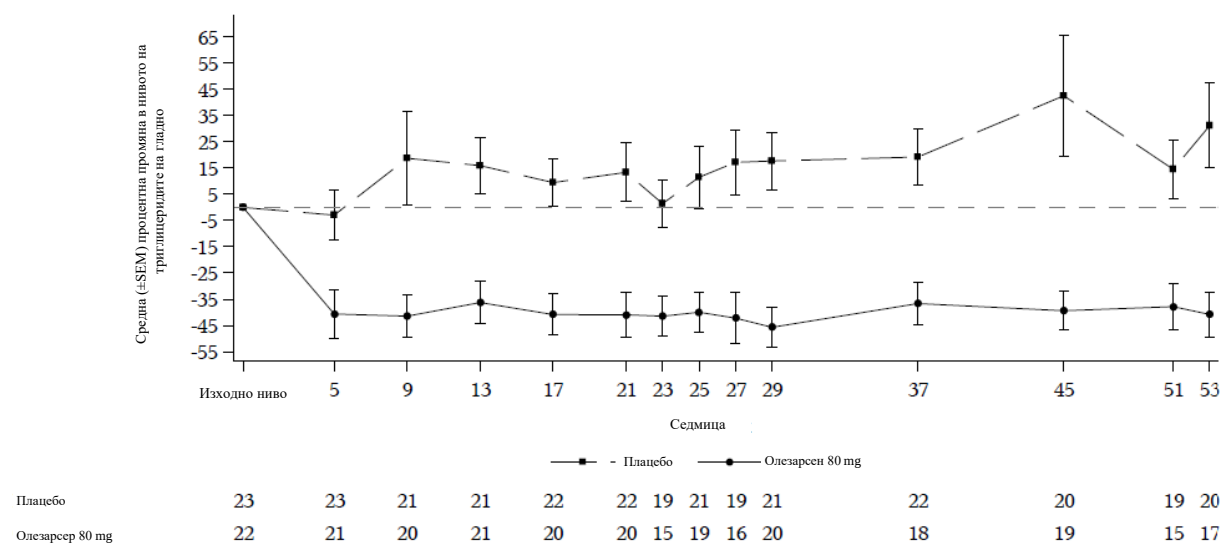
Съкращения: apoB-48 = аполипопротеин В-48; apoC-III = аполипопротеин CIII; non-HDL-C = холестерол в липопротеини с невисока плътност; N = брой пациенти; CI = доверителен интервал; BL = изходно ниво. Бележка: Резултатите от анализите се основават на анализа на ковариатен модел с лечението, двата стратификационни фактора за рандомизация, минала анамнеза за панкреатит в рамките на 10 години преди скрининга („да“ спрямо „не“), предходно лечение с неконюгиран асо (ASO) („да“ спрямо „не“) като фиксирани ефекти и логаритмично трансформирана изходна стойност като ковариата. Липсващите данни са заместени с помощта на импутация от почистване на плацебо. 95% CI на разликите в лечението са изчислени, като е използвана устойчива оценка на дисперсията.

\* Достигната статистическа значимост (p-стойност < 0,05).

† Достигната номинална значимост (p-стойност < 0,05).

Коригираната за плацебо процентна промяна в нивата на TG спрямо изходното ниво на месец 12 в групата, лекувана с олезарсен 80 mg, е номинално значима (Таблица 2). След прилагане на олезарсен в доза 80 mg на всеки 4 седмици при първата оценка (седмица 5) се наблюдава намаляване на apoC-III на гладно. Коригираната за плацебо процентна промяна спрямо изходното ниво е -57%, -69%, -74% и -81% съответно на месеци 1, 3, 6 и 12. Намаляването на нивата на apoB-48 и не-HDL-C в групата, лекувана с олезарсен 80 mg, е демонстрирано през месец 6 и се запазва през месец 12. Средните процентни промени в нивата на TG спрямо изходното ниво във времето показват постоянен понижаващ ефект по време на 12-месечния период на лечение (Фигура 1).

**Фигура 1: Процентна промяна в триглицеридите на гладно с течение на времето (изпитване Balance)**



През 12-месечния период на лечение числената честота на панкреатит при пациентите, лекувани с олезарсен 80 mg, е по-ниска в сравнение с плацебо (1 пациент е получил 1 събитие на остър панкреатит в групата на олезарсен 80 mg в сравнение с 11 събития при 7 пациенти в групата на плацебо). Времето до първия случай на панкреатит е по-дълго в групата на олезарсен 80 mg (357 дни) в сравнение с плацебо (9 дни). Средната честота на случаите на панкреатит на 100 пациентогодини е 4,37 за цялата група на олезарсен (80 mg и 50 mg) в сравнение с 36,31 за групата на плацебо. Средното съотношение на честотите на събитията с панкреатит за общо олезарсен спрямо плацебо е 0,12 (95% CI: 0,022; 0,656)

#### *Популация в старческа възраст*

В клиничните изпитвания 111 (38%) пациенти, лекувани с олезарсен, са били на възраст  $\geq 65$  години. Като цяло не са наблюдавани разлики в безопасността или ефикасността между тези пациенти и по-младите възрастни пациенти.

#### Имуногенност

В изпитването Balance с продължителност на лечението до 53 седмици много често се откриват антилекарствени антитела (anti-drug antibodies, ADA), като 18 от 43 (42%) пациенти, лекувани с олезарсен, развиват ADA, свързани с лечението. Не са наблюдавани доказателства за въздействие на ADA върху фармакодинамиката, безопасността или ефикасността. Данните обаче са ограничени.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с олезарсен в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на FCS (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетичните (ФК) свойства на олезарсен са оценени след подкожно приложение на единични и многократни дози (веднъж седмично и веднъж на всеки 4 седмици) при здрави участници и на многократни дози (веднъж на всеки 4 седмици) при пациенти с FCS.

Максималната концентрация на олезарсен ( $C_{max}$ ) и площта под кривата концентрация-време (AUC) показват малко по-голямо от пропорционално на дозата увеличение след еднократно

подкожно приложение на дози, вариращи от 10 до 120 mg (т.е. от 0,13 до 1,5 пъти препоръчителната доза) при здрави доброволци.

Популационните изчислени стойности (средна стойност  $\pm$  SD) на  $C_{\max}$  и AUC в стационарно състояние в интервала на приложение ( $AUC_{\tau}$ ) са съответно  $883 \pm 662$  ng/ml и  $7\,440 \pm 3\,880$  ng\*h/ml след ежемесечно приложение на 80 mg при пациенти с FCS. Не е наблюдавано кумулиране ( $C_{\max}$  и AUC) на олезарсен след многократно приложение (веднъж на всеки 4 седмици).

### Абсорбция

Въз основа на популационни изчисления след подкожно приложение олезарсен се абсорбира бързо, като времето за достигане на максимална плазмена концентрация е приблизително 2 часа след приложението.

### Разпределение

Очаква се олезарсен да се разпределя предимно в черния дроб и кортекса на бъбреците след подкожно приложение. Олезарсен се свързва с човешките плазмени протеини ( $> 99\%$ ) *in vitro*. Според популационните изчисления привидният централен обем на разпределение е 91,9 l, а привидният периферен обем на разпределение е 2 960 l.

### Биотрансформация

Олезарсен не е субстрат на CYP и се метаболизира чрез ендо- и екзонуклеази до къси олигонуклеотидни фрагменти с различна големина.

### Елиминиране

Терминалният елиминационен полуживот е приблизително 4 седмици. Средната фракция на непроменен ASO, елиминиран с урината, е по-малко от 1% от приложената доза в рамките на 24 часа.

### Имуногенност

Наблюдаваната честота на ADA зависи до голяма степен от чувствителността и специфичността на анализа. В изпитването Balance наличието на ADA не повлиява плазмената  $C_{\max}$  на олезарсен, но увеличава най-ниските концентрации ( $C_{\text{trough}}$ ).

### Специални популации

#### *Бъбречно увреждане*

Не са провеждани официални клинични изпитвания за изследване на ефекта на бъбречното увреждане върху ФК на олезарсен. Популационен фармакокинетичен и фармакодинамичен анализ не показва клинично значими разлики във фармакокинетиката или фармакодинамиката на олезарсен при лека и умерена степен на бъбречно увреждане ( $eGFR \geq 30$  до  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Олезарсен не е проучван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест.

#### *Чернодробно увреждане*

Не са провеждани официални клинични изпитвания за изследване на ефекта на чернодробното увреждане върху ФК на олезарсен. Популационен фармакокинетичен и фармакодинамичен анализ не показва клинично значими разлики във фармакокинетиката или фармакодинамиката на олезарсен при лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин  $\leq$  ULN с AST  $>$  ULN; или общ билирубин  $> 1$ - $1,5 \times$  ULN с всякаква стойност на AST).

Олезарсен не е проучван при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане.

#### *Възраст, пол, тегло и расова принадлежност*

Въз основа на популационния фармакокинетичен и фармакодинамичен анализ телесното тегло (от 45 до 131 kg), полът и расовата принадлежност нямат клинично значим ефект върху експозицията на олезарсен или намаляването на ароС-III и триглицеридите в стационарно състояние.

Не са наблюдавани общи разлики във фармакокинетиката между възрастни и пациенти в старческа възраст (на възраст  $\geq 65$  години).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

При проучвания при животни на неконюгираната форма на олезарсен, воланесорсен, наличните данни показват екскреция на много малки количества воланесорсен в млякото. Поради слабата перорална бионаличност на воланесорсен се счита за малко вероятно тези ниски концентрации в млякото да доведат до системна експозиция от кърменето.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев дихидрогенфосфат (E339)  
Динатриев хидрогенфосфат (E339)  
Натриев хлорид  
Вода за инжекции  
Натриев хидроксид (за корекция на pH) (E524)  
Хлороводородна киселина (за корекция на pH) (E507)

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

4 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Tryngolza може да се съхранява в оригиналната опаковка извън хладилник (до 30 °C) за период до 6 седмици. Ако не се използва в рамките на 6 седмици, трябва да се изхвърли.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,8 ml инжекционен разтвор в спринцовка от стъкло тип I с игла от неръждаема стомана, твърд предпазител на иглата и силиконизирана глава на бутало от хлорбутилов еластомер. Спринцовката е монтирана в еднодозова предварително напълнена писалка за еднократна употреба.

Вид опаковка: по една предварително напълнена писалка.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Еднодозовата предварително напълнената писалка трябва да се извади от хладилника (2 °C до 8 °C) поне 30 минути преди употреба, за да може да достигне стайна температура (до 30 °C) преди инжектиране. Не трябва да се използват други методи за затопляне (напр. гореща вода или микровълнова фурна).

Лекарственият продукт трябва да се провери визуално преди приложение. Разтворът трябва да е бистра и безцветна до жълта течност. Нормално е в разтвора да се наблюдават въздушни мехурчета. Ако разтворът е мътен или съдържа видими частици, съдържанието не трябва да се инжектира и лекарственият продукт трябва да се върне в аптеката. Не използвайте, ако разтворът изглежда замръзнал.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/25/1969/001

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване:

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

#### **A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА - ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Tryngolza 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
олезарсен

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка еднодозова предварително напълнена писалка съдържа 80 mg олезарсен (като олезарсен натрий) в 0,8 ml разтвор.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

натриев дихидрогенфосфат, динатриев хидрогенфосфат, натриев хлорид, вода за инжекции, хлороводородна киселина и натриев хидроксид. Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор  
1 предварително напълнена писалка

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Еднократна употреба  
Подкожно приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

Отворете тук

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Дата на изхвърляне (при съхранение до 30 °C): \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/25/1969/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Tryngolza

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ  
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Tryngolza 80 mg инжекция  
олезарсен  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,8 ml (1 доза)

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Tryngolza 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка олезарсен (olezarsen)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tryngolza и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Tryngolza
3. Как да използвате Tryngolza
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tryngolza
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Tryngolza и за какво се използва

Tryngolza е лекарство, което променя начина, по който организъмът разгражда мазнините (т.нар. липидопонижаващо лекарство). Той съдържа активното вещество олезарсен.

Използва се заедно с хранителни ограничения, за да подпомогне лечението на хора на възраст 18 и повече години със синдром на фамилна хиломикронемия (СФХ). СФХ е наследствено заболяване, което води до необичайно високи нива на мазнини в кръвта, наречени триглицериди. Това може да доведе до възпаление на панкреаса и да причини силна болка, трайни увреждания на панкреаса и може да бъде животозастрашаващо.

Олезарсен действа, като блокира образуването на молекулата, която забавя отстраняването на триглицеридите. По този начин той спомага за понижаване на нивата на триглицеридите в кръвта и може да помогне за намаляване на появата на остър панкреатит (възпаление на панкреаса).

Tryngolza ще Ви бъде приложен само ако е потвърдено с генетичното изследване, че имате СФХ.

Tryngolza може да Ви бъде приложен, след като вече сте получавали други лекарства, използвани за понижаване на нивата на триглицеридите в кръвта, и сте спазвали диета с ниско съдържание на мазнини за понижаване на триглицеридите без особен ефект.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Tryngolza**

### **Не използвайте Tryngolza**

- ако сте алергични към олезарсен или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Tryngolza, ако имате някои от следните медицински проблеми:

- никакви чернодробни или бъбречни проблеми
- нисък брой тромбоцити в кръвта. Тромбоцитите са вид кръвни клетки, които се слепват, за да помогнат за съсирването на кръвта.

### **Алергични реакции**

Tryngolza може да предизвика сериозни алергични реакции. Спрете употребата на Tryngolza и се обадете незабавно на Вашия лекар, ако развиете симптоми на сериозна алергична реакция (вижте точка 4).

### **Деца и юноши**

Не използвайте Tryngolza, ако сте на възраст под 18 години. Олезарсен не е проучван при пациенти под 18-годишна възраст и не е известно как ще им повлияе това лекарство.

### **Други лекарства и Tryngolza**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Tryngolza може да се използва с други лекарства за понижаване на липидите, например статини и фибрати.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Не е известно дали това лекарство може да навреди на нероденото бебе. За предпочитане е да избягвате употребата на Tryngolza, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Жените, които са в състояние да забременеят, трябва да използват ефективна контрацепция.

Не е известно дали олезарсен преминава в кърмата. Не е известно дали това лекарство може да повлияе на кърменото новородено/кърмачето. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. Вашият лекар ще реши дали трябва да приемате това лекарство или да кърмите в зависимост от това какво е най-доброто за Вас и Вашето бебе.

### **Шофиране и работа с машини**

Олезарсен не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **Натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 80 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да използвате Tryngolza**

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Трябва да продължите да спазвате диетата с много ниско съдържание на мазнини, която Вашият лекар Ви е препоръчал, по време на лечението с Tryngolza.

Препоръчителната доза е 80 mg веднъж месечно. Дозата трябва да се прилага в един и същи ден всеки месец.

Tryngolza трябва да се инжектира под кожата (подкожно приложение) в областта на корема или в предната част на бедрата или задната част на мишниците. Вие или обгрижващото Ви лице ще бъдете обучени как да използвате Tryngolza в съответствие с указанията за употреба, дадени в края на тази листовка. Когато сами си инжектирате лекарството, може да го инжектирате само под кожата на корема или бедрата. Само медицинско лице или обгрижващо лице може да Ви постави инжекция в задната част на мишницата.

Всяка еднодозова предварително напълнена писалка от това лекарство Ви дава доза 80 mg в 0,8 ml. Писалката може да се използва само веднъж и трябва да се изхвърли след употреба.

Преди да използвате това лекарство, е важно да прочетете, да разберете и да спазвате внимателно указанията за употреба, дадени в края на тази листовка.

Не използвайте това лекарство, ако разтворът изглежда замръзнал, мътен или съдържа частици. Той трябва да бъде бистра и безцветна до жълта течност. Може да видите въздушни мехурчета в разтвора, това е нормално.

**Не инжектирайте:**

- на по-малко от 5 cm от пъпа.
- в кожа, която е насинена, болезнена, зачервена или твърда.
- в белези или наранена кожа.

**Ако сте използвали повече от необходимата доза Tryngolza**

Ако инжектирате твърде много Tryngolza, свържете се с Вашия лекар или фармацевт или незабавно посетете спешно болнично отделение, дори и да нямате симптоми. Ще бъдете наблюдавани и при необходимост ще Ви бъдат предоставени поддържащи грижи. Вземете със себе си картонената опаковка или писалката.

**Ако сте пропуснали да използвате Tryngolza**

Ако пропуснете доза Tryngolza, инжектирайте следващата доза възможно най-скоро, като от този момент нататък прилагате следващите инжекции на интервал от един месец. Ако имате някакви допълнителни въпроси относно Вашия график на приложение, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

**Ако сте спрели употребата на Tryngolza**

Не спирайте употребата на Tryngolza, освен ако не сте обсъдили това с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

## Сериозни нежелани реакции

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души)

Ако получите някои от следните нежелани реакции, уведомете незабавно Вашия лекар:

- алергични реакции (свръхчувствителност). Те могат да бъдат животозастрашаващи. Симптомите на алергична реакция могат да включват затруднено дишане, стягане в гърлото, подуване на лицето, устните, устата, езика и/или гърлото, зачервяване на кожата и втрисане.

## Други нежелани реакции

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- главоболие
- болка, болезненост или скованост в ставите (артралгия)
- зачервяване (еритем) на мястото на инжектиране
- повръщане.

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души)

- мускулна болка (миалгия)
- промяна в цвета на кожата на мястото на инжектиране
- треперене (втрисане)
- болка на мястото на инжектиране
- оток на мястото на инжектиране.

## Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Tryngolza

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на предварително напълнената писалка след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте в хладилник (2 °C - 8 °C).

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Tryngolza може също да се съхранява в оригиналната опаковка извън хладилник (до 30 °C) за период до 6 седмици. Ако съхранявате Tryngolza извън хладилника, запишете датата на изхвърляне върху картонената опаковка. Датата на изхвърляне е най-много 6 седмици след изваждането на лекарството от хладилника и трябва да бъде отбелязана на мястото, предназначено за съхранение до 30 °C. Ако срокът на годност върху етикета на предварително напълнената писалка или датата на изхвърляне върху картонената опаковка е изтекъл, не използвайте предварително напълнената писалка и я изхвърлете.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Tryngolza**

- Активно вещество: олезарсен Всяка еднодозова предварително напълнена писалка съдържа 80 mg олезарсен в 0,8 ml разтвор.
- Други съставки: натриев дихидрогенфосфат (E339), динатриев хидрогенфосфат (E339), натриев хлорид, вода за инжекции, натриев хидроксид (E524) и хлороводородна киселина (E507) (вижте точка 2 „Натрий“).

### **Как изглежда Tryngolza и какво съдържа опаковката**

Tryngolza с бистър, безцветен до жълт инжекционен разтвор в еднодозова предварително напълнена писалка за еднократна употреба. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 0,8 ml разтвор.

Вид опаковка: по една предварително напълнена писалка.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

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

### **Дата на последно преразглеждане на листовката**

### **Други източници на информация**

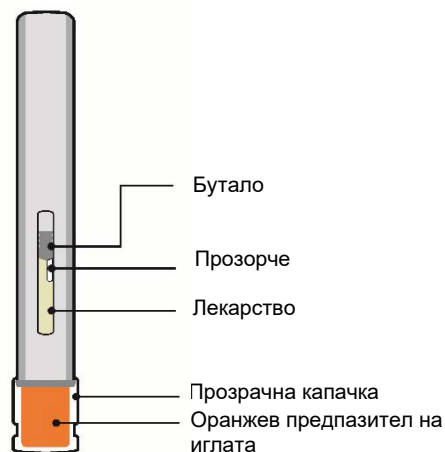
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

## УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Tryngolza е инжекция, която се поставя под кожата с едноразово предварително напълнена писалка за еднократна употреба.

Не използвайте Tryngolza, докато не разберете напълно процедурата, описана по-долу. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на Tryngolza, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### Едноразова предварително напълнена писалка



### Други консумативи (не са включени)



Тампон със спирт



Контейнер за остри предмети



Памучен тампон или марля



Малка лепенка

## Пригответе се да инжектирате Tryngolza

### Стъпка 1 Извадете от хладилника

а) Извадете предварително напълнената писалка от хладилника (2 °C – 8 °C).

б) Дръжте предварително напълнената писалка в оригиналната картонена опаковка и я оставете да достигне стайна температура (до 30 °C) в продължение на 30 минути преди инжектиране.

**Не** се опитвайте да ускорите процеса на затопляне с други източници на топлина като микровълнова печка или гореща вода.

Ако съхранявате Tryngolza извън хладилника, запишете датата на изхвърляне върху картонена опаковка. Датата на изхвърляне е най-много 6 седмици, след като извадите лекарството от хладилника, и трябва да се отбележи на посоченото място за съхранение до 30 °C.

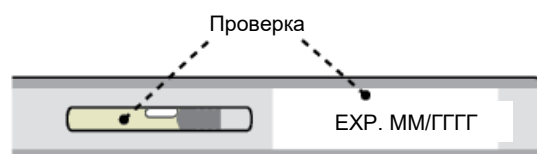
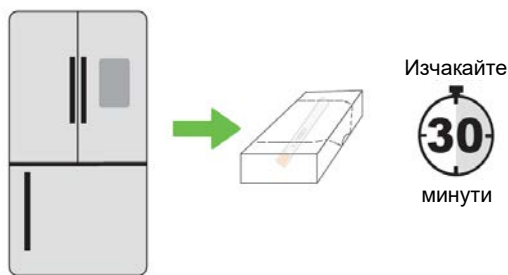
### Стъпка 2 Проверете лекарството

а) Проверете датата на изтичане на срока на годност („Годен до:“, „EXP“). Не използвайте Tryngolza след датата на изтичане на срока на годност след „Годен до:“ или „EXP“ или датата на изхвърляне.

б) Проверете лекарството през прозорчето. Лекарството трябва да е бистра и безцветна до жълта течност. Не трябва да има частици. Нормално е в разтвора да се забелязват въздушни мехурчета.

**Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако:

- прозрачната капачка липсва или не е прикрепена
- датата на изтичане на срока на годност („Годен до:“, „EXP“) или датата на изхвърляне е преминала
- лекарството изглежда замразено, мътно или има частици
- предварително напълнената писалка изглежда повредена.



### Стъпка 3 Изберете мястото на инжектиране

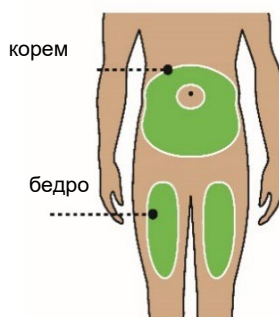
а) Изберете място за инжектиране на корема или предната част на бедрото.

б) Само обгрижващите лица могат да инжектират в задната част на мишницата.

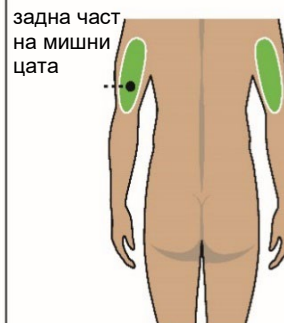
**Не** инжектирайте:

- на по-малко от 5 cm от пъпа
- в кожа, която е насинена, болезнена, зачервена или твърда
- в белези или наранена кожа.

За всички



Само за обгрижващите лица



### Стъпка 4 Измийте ръцете си и почистете мястото на инжектиране

а) Измийте ръцете си със сапун и вода.

б) Почистете мястото на инжектиране с кръгообразни движения с тампон със спирт. Оставете кожата да изсъхне на въздух.

**Не** докосвайте почистената кожа преди инжектиране.



## Инжектиране на Tryngolza

### Стъпка 5 Свалете и изхвърлете прозрачната капачка

а) Хванете предварително напълнената писалка по средата с прозрачната капачка обърната настрани от Вас.

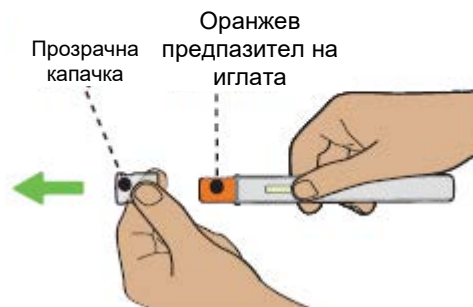
б) Свалете прозрачната капачка, като я издърпате директно. **Не** я извивайте. Иглата се намира в оранжевия предпазител.

в) Изхвърлете прозрачната капачка в кошчето за боклук или в контейнера за остри предмети.

**Не** сваляйте прозрачната капачка до момента, непосредствено преди инжектирането.

**Не** поставяйте обратно капачката на предварително напълнената писалка.

**Не** притискайте оранжевия предпазител на иглата към ръката или пръста си.



### Стъпка 6 Започнете инжектирането

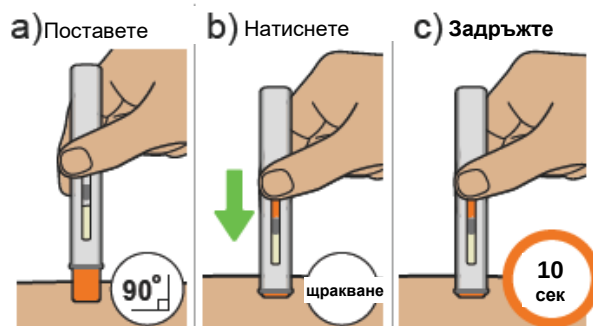
а) Дръжте предварително напълнената писалка в едната ръка. Поставете оранжевия предпазител на иглата под ъгъл от 90 градуса върху кожата си. Уверете се, че виждате прозорчето.

б) Натиснете здраво и дръжте предварително напълнената писалка под прав ъгъл спрямо кожата. Ще чуете щракване, когато инжектирането започне.

**Може да чуете второ щракване. Това е нормално. Процедурата не е завършена.**

в) Задръжте предварително напълнената писалка върху кожата за 10 секунди, за да се уверите, че е приложена пълната доза.

**Недейте** да движите, въртите или променяте ъгъла на предварително напълнената писалка по време на инжектирането.



### Стъпка 7 Завършете инжектирането

**а)** Проверете дали оранжевото бутало се е придвижило надолу и е запълнило цялото прозорче. Ако оранжевото бутало не запълва прозорчето, може да не сте получили пълната доза.

Ако това се случи или ако имате други притеснения, свържете се с Вашия медицински специалист.

**б)** Отстранете предварително напълнената писалка в посока право нагоре. След отстраняване от кожата оранжевият предпазител на иглата се фиксира на място и покрива иглата.

**в)** На мястото на инжектиране може да има малко количество кръв или течност. Това е нормално.

Ако е необходимо, притиснете памучен тампон или марля върху мястото и поставете малка лепенка.

**Не** използвайте предварително напълнената писалка повторно.



## **-Изхвърляне на Tryngolza**

### **Стъпка 8 Изхвърлете предварително напълнената писалка**

Веднага след употреба поставете използваната предварително напълнена писалка в контейнер за остри предмети.

**Не** изхвърляйте предварително напълнената писалка в битовите отпадъци.

**Не** рециклирайте използвания контейнер за изхвърляне на остри предмети.

**Не** използвайте повторно предварително напълнената писалка или прозрачната капачка.

Ако не разполагате с контейнер за остри предмети, можете да използвате домашен контейнер, който:

- е изработен от здрава пластмаса,
- може да се затваря с плътно прилягащ, непробиваем капак, за да не могат да изпаднат острите предмети,
- е изправен и стабилен по време на употреба,
- е устойчив на протичане и
- правилно етиктиран с предупреждение за опасните отпадъци в контейнера.



Когато контейнерът за изхвърляне на остри предмети е почти пълен, трябва да следвате местните указания за правилния начин за изхвърляне на контейнера за остри предмети. Възможно е да има местни разпоредби за това как трябва да изхвърляте използваните предварително напълнени писалки. Попитайте Вашия фармацевт или вижте уебсайта на местната здравна администрация (ако има такъв), за повече информация относно начина на изхвърляне на остри предмети във Вашия район.

**ПРИЛОЖЕНИЕ IV**

**ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ПОДОБИЕ И ДЕРОГАЦИЯ, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ  
ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

## **Заключения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:**

- **Подобие**

СНМР е на мнение, че Tryngolza е подобен на разрешеното(ите) за употреба лекарство(а) сираци по смисъла на член 3 от Регламент (ЕО) № 847/2000 на Комисията, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.

- **Дерогация**

СНМР е на мнение, че съгласно член 8 от Регламент (ЕО) № 141/2000 и член 3 от Регламент (ЕО) № 847/2000 на Комисията се прилага следната дерогация, предвидена в член 8, параграф 3 от същия Регламент, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад:

заявителят може да докаже в заявлението, че лекарственият продукт, въпреки че е подобен на Waylivra, е по-безопасен, по-ефективен или с друго клинично превъзходство (както е определено в член 3 от Регламент (ЕО) № 847/2000 на Комисията) при същото терапевтично показание.