

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tryngolza 80 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno jednodávkové předplněné pero obsahuje 80 mg olezarsenu (jako sodná sůl olezarsenu) v 0,8 ml roztoku.

Jeden ml obsahuje 100 mg olezarsenu (jako sodná sůl olezarsenu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý až žlutý roztok s pH přibližně 7,4 a osmolalitou přibližně 290 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tryngolza je indikován jako doplněk diety dospělých pacientů k léčbě geneticky potvrzeného syndromu familiární chylomikronemie (*familial chylomicronemia syndrome, FCS*).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka olezarsenu je 80 mg podávaná subkutánní injekcí jednou za měsíc.

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky, má být přípravek Tryngolza podán co nejdříve. Dávkování v měsíčních intervalech má být obnoveno od data poslední podané dávky.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná míra glomerulární filtrace [eGFR] ≥ 30 až < 90 ml/min/1,73 m²) není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Olezarsen nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s konečným stadiem onemocnění ledvin a u těchto pacientů se má používat pouze tehdy, pokud očekávaný klinický přínos převáží nad potenciálními riziky.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $\leq$ horní hranice normálu [*upper limit of normal*, ULN] a hladina aspartátaminotransferázy [AST] $>$ ULN, nebo celkový bilirubin $> 1 - 1,5 \times$ ULN a jakákoli hladina AST) není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Olezarsen nebyl hodnocen u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater a u těchto pacientů se má používat pouze tehdy, pokud očekávaný klinický přínos převáží nad potenciálními riziky.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost tohoto léčivého přípravku u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 5.1).

Způsob podání

Tento přípravek je určen pouze k subkutánnímu podání. Nemá být podáván intramuskulárně.

Každé předplněné pero je určeno pouze k jednorázovému použití.

Pacienti a/nebo ošetřující osoby mají být proškoleni v podávání tohoto léčivého přípravku v souladu s podrobným návodem k použití uvedeným na konci příbalové informace.

Tento léčivý přípravek má být podáván do břicha nebo přední strany stehna. V případě, že injekci podává zdravotník nebo ošetřující osoba, jako místo vpichu injekce může být použita také zadní strana horní části paže. Přípravek nemá být aplikován do pohmožděné, citlivé, zarudlé nebo tvrdé kůže, do jizev a poškozené kůže; je třeba se vyhnout oblasti kolem pupku.

U některých pacientů může po 6 měsících dojít k tomu, že na léčbu přestanou reagovat. V takovém případě má předepisující lékař na základě individuálního posouzení zvážit ukončení podávání olezarsenu.

Pokyny pro zacházení s léčivým přípravkem před jeho podáním jsou uvedeny v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

U pacientů léčených přípravkem Tryngolza byly hlášeny hypersenzitivní reakce (zahrnující příznaky difuzního erytému a zimnici) (viz bod 4.8). Pokud se objeví závažná hypersenzitivní reakce, je nutno podávání přípravku Tryngolza ihned ukončit a zahájit vhodnou léčbu.

Obecné informace

V době rozhodnutí o registraci byly k dispozici pouze omezené údaje o bezpečnosti týkající se použití olezarsenu u pacientů s FCS. Ačkoli během klinického vývoje nebylo zjištěno žádné závažné riziko trombocytopenie, hepatotoxicity nebo renální toxicity, tyto nežádoucí účinky byly zaznamenány u některých protisměrných oligonukleotidů a nelze je zcela vyloučit.

Použití u pacientů s nízkým počtem krevních destiček

Někteří pacienti s FCS jsou náchylní k výkyvům v počtu krevních destiček v průběhu času, souvisejícím s přirozeným průběhem a progresí onemocnění. Údaje o použití olezarsenu u pacientů s FCS s počtem krevních destiček $< 100\,000/\text{mm}^3$ jsou omezené.

Pomocná látka se známým účinkem

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné 80 mg dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

In vitro studie ukazují, že olezarsen není substrátem nebo inhibitorem transportérů, neinteraguje s léčivými s vysokou vazbou na plazmatické proteiny a není inhibitorem nebo induktorem enzymů cytochromu P450 (CYP). Oligonukleotidová terapeutika, včetně olezarsenu, typicky nebývají substráty enzymů CYP. Proto se neočekává, že by olezarsen způsoboval interakce zprostředkované transportéry, vazbou na proteiny plazmy nebo enzymy CYP, nebo jimi byl ovlivňován.

Přípravek Tryngolza se může používat s dalšími léky snižujícími hladinu lipidů, například se statiny a fibráty.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání olezarsenu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Z preventivních důvodů se nedoporučuje podávání přípravku Tryngolza v těhotenství a ženy v reprodukčním věku by měly používat účinnou antikoncepci.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné informace o vylučování olezarsenu/metabolitů do lidského mateřského mléka, o účincích olezarsenu na kojené novorozence/děti ani o účincích olezarsenu na tvorbu mléka u léčených žen (viz bod 5.3).

V mléce kojících myší byl ve velmi malém množství nalezen nekonjugovaný protisměrný oligonukleotid (*antisense oligonucleotide*, ASO), který sdílí stejnou sekvenci nukleotidů, ale postrádá N-acetylgalaktosamin (GalNAc). Přípravky na bázi oligonukleotidů mají obvykle nízkou perorální biologickou dostupnost. Vzhledem k nízké perorální biologické dostupnosti tohoto léčivého přípravku se nepovažuje za pravděpodobné, že by nízké hladiny přítomné v lidském mateřském mléce vedly k výskytu klinicky relevantních hladin u kojených novorozenců/dětí.

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání léčivého přípravku.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účinku tohoto léčivého přípravku na lidskou fertilitu.

U myši nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky olezarsenu na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Olezarsen nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

U pacientů s FCS byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby olezarsenem erytém v místě injekce (17 %), bolest hlavy (16 %), artralgie (15 %) a zvracení (10 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Níže popsané údaje o bezpečnosti zohledňují expozici olezarsenu u 89 pacientů s FCS v klinických hodnoceních, kterým byla podána alespoň jedna dávka olezarsenu. Z toho 77 pacientů bylo léčeno alespoň po dobu 6 měsíců a 65 pacientů bylo léčeno alespoň po dobu 12 měsíců. Průměrná délka léčby byla u těchto pacientů 521 dní (rozmezí: 28 dní až 1 080 dní).

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA. Frekvence výskytu nežádoucích účinků je definována za pomoci následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	
Gastrointestinální poruchy	Zvracení	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie	Myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Erytém v místě injekce	Změna barvy v místě injekce Zimnice Bolest v místě injekce Otok v místě injekce

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivita

Při užívání olezarsenu byla pozorována přecitlivělost. V klinických hodnoceních byly u 2 pacientů pozorovány závažné hypersenzitivní reakce (včetně příznaků bronchospasmu, difúzního erytému, otoku obličeje, kopřivky, zimnice a myalgií). U obou pacientů se jednalo o akutní příhody, které vyžadovaly léčbu a vedly k přerušení léčby.

Reakce v místě injekce

U pacientů s FCS léčených olezarsenem se objevily reakce v místě injekce. Tyto lokální reakce byly většinou mírné a šlo o erytém (17 %), změnu barvy (9 %), bolest (6 %) a otok (5 %) v místě injekce. Tyto stavy buď odezní samovolně nebo je lze obvykle vyřešit symptomatickou léčbou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

V případě předávkování má být pacient pečlivě sledován a podle potřeby má být poskytnuta podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky upravující hladinu lipidů, jiné látky upravující hladinu lipidů, kód anatomicko-terapeuticko-chemické (*anatomical therapeutic chemical*, ATC) klasifikace: **dosud nepřidělen**

Mechanismus účinku

Olezarsen je konjugát protisměrného (antisense) oligonukleotidu a triantenárního N-acetylgalaktosaminu (GalNAc3), který způsobuje degradaci messengerové ribonukleové kyseliny (mRNA) apolipoproteinu C3 (apoC-III) prostřednictvím selektivní vazby na jeho mRNA, což vede ke štěpení mRNA apoC-III zprostředkovanému ribonukleázou H1 (RNázou H1). Olezarsen je dokonale komplementární k místu na chromozomu 11, pozice 116 833 046 až 116 833 065, odpovídajícímu genu apoC-III podle Ensembl verze 109 (GRCh38 build) genomu homo sapiens. To vede ke specifickému snížení hladiny sérového apoC-III proteinu a následnému snížení hladiny triglyceridů v plazmě. Studie naznačují, že apoC-III reguluje jak metabolismus triglyceridů, tak jaterní clearance chylomikronů a dalších lipoproteinů bohatých na triglyceridy.

Farmakodynamické účinky

Účinky olezarsenu na lipidové parametry

V klinickém hodnocení fáze 3 u pacientů s FCS (hodnocení Balance) došlo při podávání olezarsenu ke snížení hladin apoC-III, triglyceridů (TG), chylomikronových triglyceridů, apolipoproteinu B-48 (apoB-48), celkového cholesterolu (TC) a cholesterolu v lipoproteinech o jiné než vysoké hustotě (*non high-density lipoprotein cholesterol*, non-HDL-C). Došlo také ke zvýšení hladin cholesterolu v lipoproteinech o vysoké hustotě (*high-density lipoprotein*, HDL), celkové hladiny apolipoproteinu B (apoB) a cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (*low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C). Průměrné hladiny LDL-C zůstaly v rozmezí normálu (tj. < 70 mg/dl) u 74 % pacientů.

Elektrofyzilogie srdce

Při použití dávky odpovídající 1,5násobku maximální doporučené dávky olezarsenu nebylo pozorováno žádné klinicky významné prodloužení korigovaného intervalu QT.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost olezarsenu byly sledovány v randomizovaném, multicentrickém, dvojité zaslepeném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení (hodnocení Balance), která zahrnovala 66 dospělých pacientů s FCS. Pacienti byli vyšetřeni a zařazeni do studie na základě doložených variant ztráty funkce různých genů, o kterých je známo, že způsobují úplný nebo částečný nedostatek funkce lipoproteinové lipázy, enzymu, který hydrolyzuje TG transportované lipoproteiny bohatými na TG na volné mastné kyseliny. Po ≥ 4 týdenním náběhovém období, kdy pacienti nadále dodržovali dietu s obsahem tuků ≤ 20 g za den, byli pacienti náhodně rozděleni v poměru 1:1 do kohorty A (50 mg) nebo kohorty B (80 mg) a každá kohorta byla

dále randomizována v poměru 2:1 k podávání olezarsenu nebo placebo subkutánní injekcí po dobu 53týdenního léčebného období.

Hlavními kritérii pro zařazení do hodnocení byly: diagnóza FCS potvrzená dokumentací homozygota, složeného heterozygota nebo dvojitého heterozygota pro mutace se ztrátou funkce v genech způsobujících typ I [jako je lipoproteinová lipáza (*lipoprotein lipase*, LPL), glykosylfosfatidylinositolem kotvený protein vázající lipoproteiny o vysoké hustotě, typ 1 (*Glycosylphosphatidylinositol Anchored High Density Lipoprotein Binding Protein 1*, GPIHBP1), apolipoprotein A5 (APOA5), apolipoprotein C2 (APOC2), glycerol-3-fosfátdehydrogenáza 1 (*Glycerol-3-Phosphate Dehydrogenase 1*, GPD1) nebo lipázový maturační faktor 1 (*Lipase Maturation Factor 1*, LMF1)]; a s anamnézou pankreatitidy nebo bez ní. Pankreatitida v anamnéze je definována jako zaznamenaná diagnóza akutní pankreatitidy nebo hospitalizace z důvodu silné bolesti břicha odpovídající akutní pankreatitidě bez alternativní diagnózy, během období 10 let před screeningem. Počet pacientů bez pankreatitidy v anamnéze zařazených do studie byl omezen na 35 % (tj. ≤ 21 z 60 plánovaných pacientů).

Demografické a základní charakteristiky pacientů byly obecně podobné ve všech 3 léčebných skupinách. Celkem bylo do studie zařazeno 66 pacientů. Průměrný věk byl 45 let, 38 (58 %) pacientů byly ženy, 56 (85 %) pacientů byli běloši a 59 (89 %) pacientů bylo jiné, než hispánské nebo latinskoamerické etnické příslušnosti. Z celkového počtu 66 pacientů mělo 55 (83 %) mutaci se ztrátou funkce v genu pro LPL, včetně 40 (61 %) s homozygotní mutací v genu pro LPL, a 11 (17 %) mělo jiné příčinné varianty v genech APOA5, GPIHBP1, LMF1 a APOC2. Podíl pacientů s diabetem při zařazení do studie byl 32 % ve skupině užívající 80 mg olezarsenu a 14 % ve skupině užívající 50 mg olezarsenu v porovnání s 26 % ve skupině užívající placebo. Ve všech léčebných skupinách byli zařazení pacienti při vstupu do hodnocení léčení statiny (24 %), omega-3 mastnými kyselinami (38 %), fibráty (46 %) nebo jinými terapiemi snižujícími hladinu lipidů (9 %). U pacientů na léčbě snižující hladinu lipidů bylo nutné udržovat stabilní dávky alespoň po dobu 4 týdnů před screeningem a zůstat na stabilní léčbě po celou dobu hodnocení. Všichni pacienti navíc museli po celou dobu trvání hodnocení dodržovat předepsanou dietu. Sedmdesát jedna procent (71 %) všech pacientů mělo v anamnéze doloženou akutní pankreatitidu v předchozích 10 letech. Průměrná hodnota (standardní odchylka [SD]) TG nalačno na začátku studie byla 2 629,5 (1 315,45) mg/dl).

Používání olezarsenu vedlo ke statisticky významnému snížení hladin triglyceridů ve skupině s dávkou 80 mg v porovnání s placebem v rámci primárního cílového parametru účinnosti, definovaného jako procentuální změna hladiny triglyceridů nalačno od výchozího stavu do 6. měsíce (průměr 23., 25. a 27. týdne), viz Tabulka 2 níže. Dávka 50 mg olezarsenu není schváleným dávkovacím režimem pro FCS a další analýzy nejsou uvedeny.

Tabulka 2: Průměrné hodnoty ve výchozím stavu (*baseline*, BL) a průměrné procentuální (%) změny v lipidových/lipoproteinových parametrech u pacientů s FCS podle metody nejmenších čtverců od výchozího stavu do 6. a 12. měsíce (hodnocení Balance)

Parametr (mg/dl)	Olezarsen 80 mg n = 22			Placebo n = 23			Olezarsen 80 mg vs. placebo	
	BL	% změna 6. měsíce	% změna 12. měsíc	BL	% změna 6. měsíce	% změna 12. měsíc	Rozdíl v léčbě (95 % CI)	
							v 6. měsíci	ve 12. měsíci
Triglyceridy	2 613,1	-32	-39	2 595,7	+12	+21	-43,5* (-69,1; -17,9)	-59,4† (-90,7; -28,1)
ApoC-III	27,5	-66	-64	27,7	+8	+17	-73,7† (-94,6; -52,8)	-81,3† (-104,7; -57,9)
ApoB-48	11,6	-59	-79	14,2	+25	-4	-84,0† (-137,0; -31,0)	-75,6 (-153,2; +1,9)

Parametr (mg/dl)	Olezarsen 80 mg n = 22			Placebo n = 23			Olezarsen 80 mg vs. placebo	
	BL	% změna 6. měsí c	% změna 12. měs íc	BL	% změna 6. měsí c	% změna 12. měs íc	Rozdíl v léčbě (95 % CI)	
							v 6. měsíci	ve 12. měsíci
Non-HDL-C	262,9	-19	-28	271,3	+5	+12	-24,2 [†] (-40,5; -7,9)	-39,7 [†] (-63,1; -16,3)

Zkratky: apoB-48 = apolipoprotein B-48; apoC-III = apolipoprotein CIII; non-HDL-C = cholesterol v lipoproteinech o jiné než vysoké hustotě; n = počet pacientů; CI = interval spolehlivosti; BL = výchozí stav

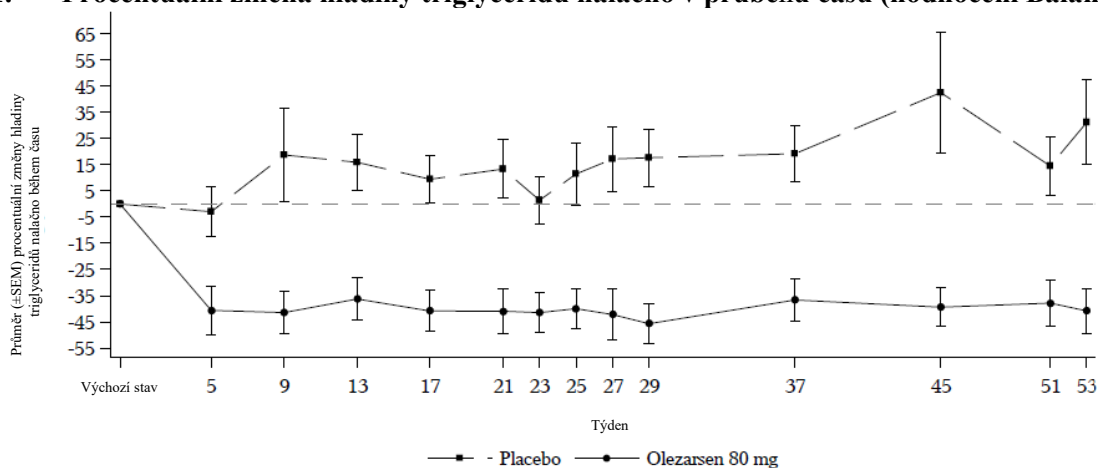
Poznámka: Výsledky analýzy byly založeny na modelu analýzy kovariance s léčbou, dvěma randomizačními stratifikačními faktory, předchozí anamnézou pankreatitidy během 10 let před screeningem (ano vs. ne), předchozí léčbou nekonjugovaným ASO (ano vs. ne) jako fixními účinky a logaritmicky transformovanou výchozí hodnotou jako kovariátou. Chybějící údaje byly nahrazeny za použití imputace z washout období s placebem. 95 % intervaly spolehlivosti léčebných rozdílů byly vypočítány pomocí robustního odhadu rozptylu.

* Dosažená statistická významnost (p-hodnota < 0,05).

† Dosažená nominální významnost (p-hodnota < 0,05).

Placebem upravená procentuální změna hladin TG oproti výchozí hodnotě ve 12. měsíci ve skupině léčené 80 mg olezarsenu byla nominálně významná (Tabulka 2). Po podávání olezarsenu v dávce 80 mg každé 4 týdny bylo při prvním hodnocení (5. týden) pozorováno snížení hladiny apoC-III nalačno. Placebem korigovaná procentuální změna oproti výchozímu stavu byla -57 %, -69 %, -74 % a -81 % v 1., 3., 6. a 12. měsíci, v uvedeném pořadí. Ve skupině léčené 80 mg olezarsenu bylo v 6. měsíci prokázáno snížení hladin apoB-48 a non-HDL-C a toto snížení se udrželo i ve 12. měsíci. Průměrné procentuální změny hladin TG oproti výchozímu stavu v průběhu času prokázaly konzistentní snižující účinek během 12měsíčního léčebného období (Obrázek 1).

Obrázek 1: Procentuální změna hladiny triglyceridů nalačno v průběhu času (hodnocení Balance)



Placebo	23	23	21	21	22	22	19	21	19	21		22		20		19	20
Olezarsen 80 mg	22	21	20	21	20	20	15	19	16	20		18		19		15	17

Během 12měsíčního léčebného období byla incidence pankreatitidy u pacientů léčených 80 mg olezarsenu v porovnání s placebem nižší (ve skupině s 80 mg olezarsenu se u 1 pacienta vyskytla 1 příhoda potvrzené akutní pankreatitidy, zatímco ve skupině s placebem to bylo 11 příhod u 7 pacientů). Doba do prvního výskytu pankreatitidy byla delší ve skupině s olezarsenem 80 mg (357 dní) ve srovnání s placebem (9 dní). Průměrný počet příhod pankreatitidy na 100 pacientoroků byl 4,37 ve skupině s olezarsenem celkově (skupiny s dávkou 80 mg a 50 mg) v porovnání s 36,31 ve skupině s placebem. Průměrný podíl počtu příhod pankreatitidy ve skupinách s olezarsenem celkově a s placebem byl 0,12 (95 % CI: (0,022; 0,656)).

Starší pacienti

V klinických hodnoceních bylo 111 (38 %) pacientů léčených olezarsenem ve věku ≥ 65 let. Mezi těmito pacienty a mladšími dospělými pacienty nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti a účinnosti.

Imunogenita

V hodnocení Balance s délkou léčby až 53 týdnů byly velmi často zjištěny protilátky proti lékům (*anti-drug antibodies*, ADA), přičemž u 18 z 43 (42 %) pacientů léčených olezarsenem se objevily ADA vyvolané léčbou. Nebyl pozorován žádný vliv ADA na farmakodynamiku, bezpečnost nebo účinnost; údaje jsou však omezené.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s olezarsenem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě FCS (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti olezarsenu byly hodnoceny po subkutánním podání jedné a více dávek (jednou týdně a jednou každé 4 týdny) u zdravých subjektů a po podání více dávek (jednou každé 4 týdny) u pacientů s FCS.

Maximální koncentrace ($C_{\max}$) a plocha pod křivkou (AUC) olezarsenu vykazovaly u zdravých dobrovolníků mírně vyšší než dávce úměrné zvýšení po podání jednorázových subkutánních dávek v rozmezí od 10 do 120 mg (tj. 0,13 až 1,5násobek doporučené dávky).

Populační odhady (průměr $\pm$ SD) $C_{\max}$ a AUC v ustáleném stavu v rámci dávkovacího intervalu (AUC_T) byly po měsíčním podávání dávky 80 mg u pacientů s FCS 883 ± 662 ng/ml a $7\,440 \pm 3\,880$ ng*h/ml, v uvedeném pořadí. Po opakovaném podávání (každé 4 týdny) nebyla pozorována žádná zvýšení $C_{\max}$ a AUC olezarsenu.

Absorpce

Po subkutánním podání se olezarsen rychle vstřebává a doba do dosažení maximální plazmatické koncentrace je na základě populačních odhadů přibližně 2 hodiny po podání dávky.

Distribuce

Očekává se, že se olezarsen po subkutánním podání distribuuje především do jater a kůry ledvin. *In vitro* se olezarsen váže na proteiny lidské plazmy (> 99 %). Populační odhad zdánlivého centrálního distribučního objemu je 91,9 l a populační odhad zdánlivého periferního distribučního objemu je 2 960 l.

Biotransformace

Olezarsen není substrátem metabolismu CYP a je metabolizován endo- a exonukleázami na krátké oligonukleotidové fragmenty různých velikostí.

Eliminace

Terminální eliminační poločas je přibližně 4 týdny.

Průměrná frakce nezměněného ASO vyloučeného močí byla méně než 1 % podané dávky během 24 hodin.

Imunogenita

Pozorovaná incidence ADA je vysoce závislá na senzitivě a specificitě testu. V hodnocení Balance přítomnost ADA neovlivnila plazmatickou $C_{\max}$ olezarsenu, ale došlo ke zvýšení údolní koncentrace (C_{trough}).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Nebyla provedena žádná formální klinická hodnocení, která by zkoumala účinek poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku olezarsenu. Populační farmakokinetická a farmakodynamická analýza neprokázala žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice nebo farmakodynamice olezarsenu na základě mírné nebo středně těžké poruchy funkce ledvin ($\text{eGFR} \geq 30$ až < 90 ml/min/1,73 m²).

Olezarsen nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s konečným stadiem onemocnění ledvin.

Porucha funkce jater

Nebyla provedena žádná formální klinická hodnocení, která by zkoumala účinek poruchy funkce jater na farmakokinetiku olezarsenu. Populační farmakokinetická a farmakodynamická analýza neprokázala žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice nebo farmakodynamice olezarsenu na základě mírné poruchy funkce jater (celkový bilirubin $\leq$ ULN a AST $>$ ULN; nebo celkový bilirubin $> 1-1,5 \times$ ULN a jakákoli hladina AST).

Olezarsen nebyl hodnocen u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater.

Věk, pohlaví, tělesná hmotnost a rasa

Na základě populační farmakokinetické a farmakodynamické analýzy nemají tělesná hmotnost (v rozmezí od 45 do 131 kg), pohlaví a rasa žádný klinicky významný vliv na expozici olezarsenu nebo snížení hladin apoC-III a triglyceridů v ustáleném stavu.

Mezi dospělými a staršími pacienty (ve věku ≥ 65 let) nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly ve farmakokinetice.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Dostupné údaje ze studií nekonjugované formy olezarsenu, volanesorsenu, na zvířatech prokázaly vylučování velmi nízkých množství volanesorsenu do mateřského mléka. Vzhledem k nízké perorální biologické dostupnosti volanesorsenu se nepovažuje za pravděpodobné, že by tyto nízké koncentrace v mateřském mléce vedly k systémové expozici při kojení.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforečnan sodný (E339)

Hydrogenfosforečnan sodný (E339)

Chlorid sodný

Voda pro injekci

Hydroxid sodný (pro úpravu pH) (E524)

Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH) (E507)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Tryngolza lze uchovávat v původním obalu mimo chladničku (při teplotě do 30 °C) po dobu až 6 týdnů. Pokud není použit během 6 týdnů, má být zlikvidován.

6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití

0,8 ml injekčního roztoku v injekční stříkačce ze skla třídy I se vsazenou jehlou z nerezové oceli, pevným chráničem jehly a zátkou pístu ze silikonizovaného chlorbutylového elastomeru. Injekční stříkačka je zakomponována do jednorázového, jednodávkového předplněného pera.

Každé balení obsahuje jedno předplněné pero.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Jednodávkové předplněné pero má být vyjmuto z chladničky (kde je uchováváno při teplotě 2 °C až 8 °C) nejméně 30 minut před použitím, aby před podáním injekce dosáhlo pokojové teploty (do 30 °C). Jiné metody zahřívání (např. v horké vodě nebo v mikrovlnné troubě) se nemají používat.

Před podáním má být léčivý přípravek vizuálně zkontrolován. Roztok má být čirá a bezbarvá až žlutá kapalina. Je běžné, že se v roztoku vyskytují vzduchové bubliny. Pokud je roztok zakalený nebo obsahuje viditelné částice, obsah nesmí být podán a léčivý přípravek má být vrácen do lékárny. Nepoužívejte, pokud se roztok jeví jako zmrzlý.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1969/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA – JEDNOTLIVÉ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tryngolza 80 mg injekční roztok v předplněném peru
olezarsen

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno jednodávkové předplněné pero obsahuje 80 mg olezarsenu (jako sodná sůl olezarsenu) v 0,8 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 předplněné pero

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K jednorázovému použití
Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Zde otevřete

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Datum likvidace (při uchovávání při teplotě do 30 °C): __/__/__

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1969/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Tryngolza

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**PŘEDPLNĚNÉ PERO****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Tryngolza 80 mg injekce
olezarsen
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,8 ml (1 dávka)

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Tryngolza 80 mg injekční roztok v předplněném peru olezarsen

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Tryngolza a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tryngolza používat
3. Jak se přípravek Tryngolza používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tryngolza uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Tryngolza a k čemu se používá

Přípravek Tryngolza je lék, který mění způsob, jakým tělo odbourává tuky (tzv. lék snižující hladinu lipidů). Obsahuje léčivou látku olezarsen.

Používá se spolu s dietními omezeními k léčbě osob ve věku 18 let a starších, kteří mají syndrom familiární chylomikronemie (FCS). FCS je dědičné onemocnění, které způsobuje neobvykle vysoké hladiny tuků zvaných triglyceridy v krvi. To může vést k zánětu slinivky břišní, který způsobuje silné bolesti, dlouhodobé poškození slinivky břišní a může být život ohrožující.

Olezarsen působí tak, že blokuje tvorbu molekuly zpomalující odbourávání triglyceridů. Tím pomáhá snižovat hladinu triglyceridů v krvi a může pomoci snížit výskyt akutní pankreatitidy (zánětu slinivky břišní).

Přípravek Tryngolza Vám bude podán pouze v případě, že u Vás genetické testy potvrdí FCS.

Přípravek Tryngolza může být podán poté, co jste již užíval(a) jiné léky na snížení hladiny triglyceridů v krvi a dodržoval(a) jste nízkotučnou dietu, aniž by to mělo větší účinek.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tryngolza používat

Nepoužívejte přípravek Tryngolza

- jestliže jste alergický(á) na olezarsen nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Tryngolza se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud máte některý z následujících zdravotních problémů:

- Jakékoli problémy s játry nebo ledvinami.
- Nízký počet krevních destiček v krvi. Krevní destičky jsou druh krvinek, které se shlukují, čímž pomáhají srážet krev.

Alergické reakce

Přípravek Tryngolza může způsobovat závažné alergické reakce. Pokud se u Vás objeví příznaky závažné alergické reakce (viz bod 4), přestaňte přípravek Tryngolza používat a ihned kontaktujte svého lékaře.

Děti a dospívající

Nepoužívejte přípravek Tryngolza, pokud je Vám méně než 18 let. Olezarsen nebyl zkoumán u pacientů ve věku do 18 let a není známo, jaký vliv na ně tento lék bude mít.

Další léčivé přípravky a přípravek Tryngolza

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Tryngolza se může používat s dalšími léky snižujícími hladinu lipidů, například se statiny a fibráty.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Není známo, zda tento lék může poškodit nenarozené dítě. Pokud jste těhotná, domníváte se, že byste mohla být těhotná, nebo plánujete mít dítě, je vhodnější se používání přípravku Tryngolza vyhnout. Ženy, které mohou otěhotnět, musí používat účinnou antikoncepci.

Není známo, zda olezarsen přechází do mateřského mléka. Není známo, zda tento lék může mít vliv na kojené novorozence/děti. Pokud kojíte nebo plánujete kojit, sdělte to svému lékaři; na základě posouzení toho, co je pro Vás a Vaše dítě nejlepší, Váš lékař rozhodne, zda máte používat tento lék nebo kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Tryngolza nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné 80 mg dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Tryngolza používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Během léčby přípravkem Tryngolza pokračujte v dodržování diety s velmi nízkým obsahem tuků, kterou Vám doporučil Váš lékař.

Doporučená dávka je 80 mg jednou za měsíc; dávka má být podávána každý měsíc ve stejný den.

Přípravek Tryngolza se podává injekcí pod kůži (subkutánní podání) do oblasti břicha nebo přední strany stehna nebo zadní strany horní části paže. Vy nebo ošetřující osoba budete proškoleni, jak používat přípravek Tryngolza v souladu s pokyny uvedenými na konci této příbalové informace. Pokud si lék injekčně aplikujete

sám(sama), můžete si jej aplikovat pouze pod kůži na břicho nebo na stehně. Do zadní strany horní části paže Vám injekci může podat pouze zdravotník nebo ošetřující osoba.

Jedno jednodávkové předplněné pero tohoto přípravku Vám poskytne dávku 80 mg v 0,8 ml. Pero je možno použít pouze jednou a po použití se má zlikvidovat.

Dříve, než začnete používat tento přípravek, je důležité, abyste přečetl(a), porozuměl(a) a dodržoval(a) návod k použití uvedený na konci této příbalové informace.

Nepoužívejte tento lék, pokud se roztok jeví jako zmrzlý, pokud je zakalený nebo obsahuje částice; kapalina má být čirá a bezbarvá až žlutá. V roztoku můžete pozorovat vzduchové bubliny, což je běžné.

Injekci nepodávejte:

- do oblasti 5 cm od pupku.
- do pohmožděné, citlivé, zarudlé nebo tvrdé kůže.
- do jizev nebo poškozené kůže.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Tryngolza, než jste měl(a)

Pokud podáte příliš mnoho přípravku Tryngolza, ihned kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka nebo navštivte pohotovostní oddělení nemocnice, a to i v případě, že nemáte žádné příznaky. Budete sledován(a) a v případě potřeby vám bude poskytnuta podpůrná péče. Krabičku od léku nebo pero si vezměte s sebou.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Tryngolza

Pokud dojde k vynechání dávky přípravku Tryngolza, podejte další dávku co nejdříve a od té doby pokračujte v měsíčním intervalu injekcí. Máte-li jakékoli další otázky týkající se dávkovacího plánu, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Tryngolza

Nepřestávejte používat přípravek Tryngolza, pokud jste se o tom neporadil(a) se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 osob)

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to ihned svému lékaři.

- alergické reakce (přecitlivělost). Ty mohou být život ohrožující. Příznaky alergické reakce mohou zahrnovat potíže s dýcháním, sevření hrdla, otok obličeje, rtů, úst, jazyka a/nebo hrdla, zarudnutí kůže a zimnici.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 osob)

- bolest hlavy
- bolest, citlivost nebo ztuhlost v kloubech (artralgie)
- zarudnutí (erytém) v místě injekce
- nevolnost (zvracení).

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 osob)

- bolest svalů (myalgie)
- změna zbarvení kůže v místě injekce
- chvění (zimnice)
- bolest v místě injekce
- otok v místě injekce.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Tryngolza uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku předplněného pera za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Tryngolza lze také uchovávat v původním obalu mimo chladničku (při teplotě do 30 °C) po dobu až 6 týdnů. Pokud přípravek Tryngolza uchováváte mimo chladničku, napište na krabičku datum likvidace. Datum likvidace je maximálně 6 týdnů po datu vyjmutí léku z chladničky a toto datum se uvede na vyznačené místo pro uchovávání při teplotě do 30 °C. Pokud došlo k uplynutí data použitelnosti uvedeného na štítku předplněného pera nebo data likvidace uvedeného na krabici, nepoužívejte předplněné pero a zlikvidujte ho.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak likvidovat léky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomohou chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Tryngolza obsahuje

- Léčivou látkou je olezarsen. Jedno jednodávkové předplněné pero obsahuje 80 mg olezarsenu v 0,8 ml roztoku.
- Dalšími složkami jsou dihydrogenfosforečnan sodný (E339), hydrogenfosforečnan sodný (E339), chlorid sodný, voda pro injekce, hydroxid sodný (E524), kyselina chlorovodíková (E507) (viz bod 2 pod „Sodík“).

Jak přípravek Tryngolza vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Tryngolza je čirý, bezbarvý až žlutý injekční roztok dodávaný v jednorázovém, jednodávkovém předplněném peru. Jedno předplněné pero obsahuje 0,8 ml roztoku.

Každé balení obsahuje jedno předplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Ionis Ireland Limited

St. James House

72 Adelaide Road, Dublin 2

D02 Y017

Irsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

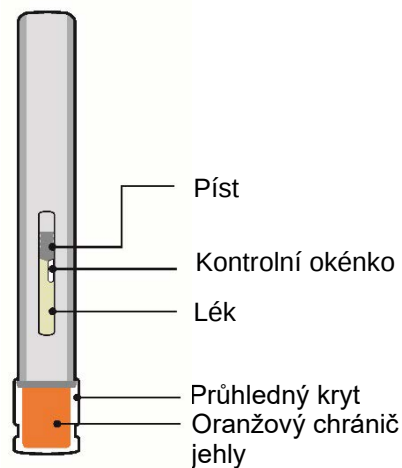
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

NÁVOD K POUŽITÍ

Přípravek Tryngolza je injekce podávaná pod kůži pomocí jednorázového, jednodávkového předplněného pera.

Nepoužívejte přípravek Tryngolza dokud zcela neporozumíte níže popsanému postupu. Máte-li jakékoli další otázky týkající se způsobu používání přípravku Tryngolza, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Jednodávkové předplněné pero



Další pomůcky (nejsou součástí balení)



Alkoholový ubrousek



Odpadní nádoba na ostré předměty



Vatový tampon nebo gáza



Malá náplast

Připravte se na podání injekce přípravku Tryngolza

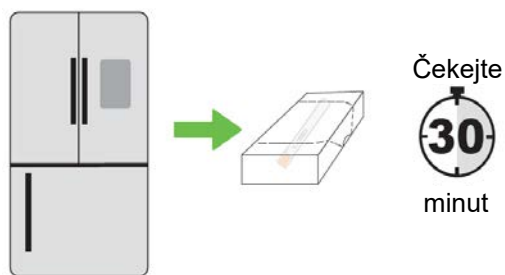
Krok 1 Vyjměte pero z chladničky

a) Vyjměte předplněné pero z chladničky (2 °C – 8 °C).

b) **Ponechte předplněné pero v původním obalu** a před podáním injekce ho nechte po dobu 30 minut temperovat na pokojovou teplotu (do 30 °C).

Nepokoušejte se proces zahřívání urychlit pomocí jiných zdrojů tepla, jako je mikrovlnná trouba nebo horká voda.

Pokud přípravek Tryngolza uchováváte mimo chladničku, napište na krabičku datum likvidace. Datum likvidace je maximálně 6 týdnů po vyjmutí léku z chladničky a uvádí se na vyznačeném místě pro uchovávání při teplotě do 30 °C.



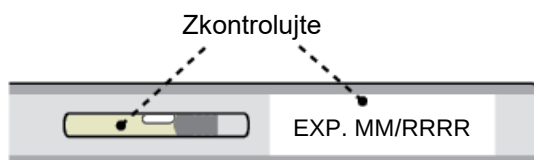
Krok 2 Zkontrolujte lék

a) Zkontrolujte datum použitelnosti („EXP“). Nepoužívejte přípravek Tryngolza po uplynutí data EXP nebo data likvidace uvedeného na krabičce.

b) Zkontrolujte lék přes kontrolní okénko. Lék má být čirá a bezbarvá až žlutá kapalina. Nemá obsahovat žádné částice. Je běžné, že se v roztoku vyskytují vzduchové bubliny.

Nepoužívejte předplněné pero, pokud:

- chybí průhledný kryt nebo není připevněn.
- uplynulo datum použitelnosti („EXP“) nebo datum likvidace.
- lék vypadá zmrzlý, zakalený nebo obsahuje částice.
- předplněné pero vypadá poškozené.



Krok 3 Vyberte místo vpichu injekce

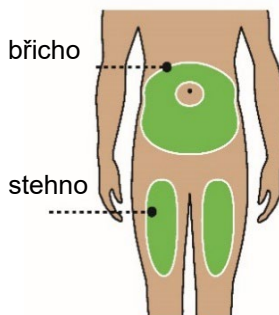
a) Vyberte místo pro podání injekce na břicho nebo přední straně stehna.

b) Pouze ošetřující osoby mohou vybrat zadní stranu horní části paže.

Injekci **nepodávejte**:

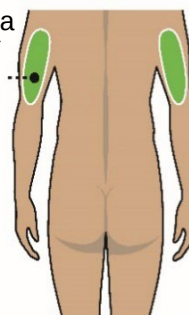
- do oblasti 5 cm od pupku.
- do pohmožděné, citlivé, zarudlé nebo tvrdé kůže.
- do jizev nebo poškozené kůže.

Pro všechny



Pouze pro ošetřující osoby

zadní strana horní části paže



Krok 4 Umyjte si ruce a očistěte místo vpichu injekce

a) Umyjte si ruce mýdlem a vodou.

b) Očistěte místo vpichu krouživými pohyby pomocí alkoholového ubrousku. Nechte kůži oschnout na vzduchu.

Nedotýkejte se očištěné kůže před podáním injekce.



Podání injekce přípravku Tryngolza

Krok 5 Sejměte a zlikvidujte průhledný kryt

a) Držte předplněné pero v jeho střední části tak, aby průhledný kryt směřoval pryč od Vás.

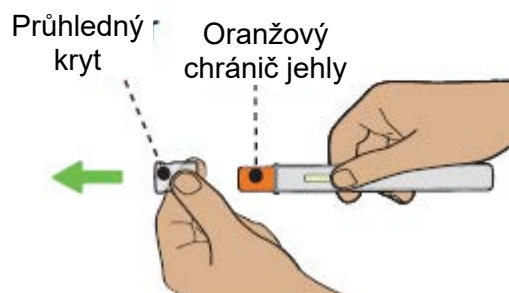
b) Rovným tahem sejměte průhledný kryt. Krytem **nekrutíte**. Jehla se nachází uvnitř oranžového chrániče jehly

c) Průhledný kryt vyhodte do koše nebo do odpadní nádoby na ostré předměty.

Neodstraňujte průhledný kryt až do doby těsně před podáním injekce.

Nenasazujte kryt zpět na předplněné pero.

Netlačte oranžový chránič jehly proti ruce nebo prstu.



Krok 6 Zahajte podání injekce

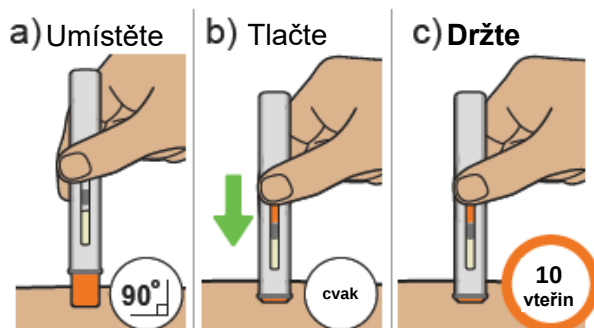
a) Držte předplněné pero v jedné ruce. Přiložte oranžový chránič jehly ke kůži pod úhlem 90 stupňů. Ujistěte se, že vidíte kontrolní okénko.

b) Pevně zatlačte a držte předplněné pero přímo proti kůži. Jakmile se zahájí podání injekce, uslyšíte cvaknutí.

Můžete slyšet druhé cvaknutí. To je běžné. Proces není dokončen.

c) Držte předplněné pero přímo proti kůži po dobu 10 vteřin, abyste se ujistil(a), že byla podána plná dávka.

Během aplikace injekce předplněným perem **nepohybujte, neotáčejte, ani neměňte jeho úhel.**



Krok 7 Ukončete podání injekce

a) Zkontrolujte, zda se oranžové táhlo pístu posunulo dolů a zaplnilo celé kontrolní okénko. Pokud oranžové táhlo pístu nezaplní kontrolní okénko, je možné, že nebyla podána plná dávka.

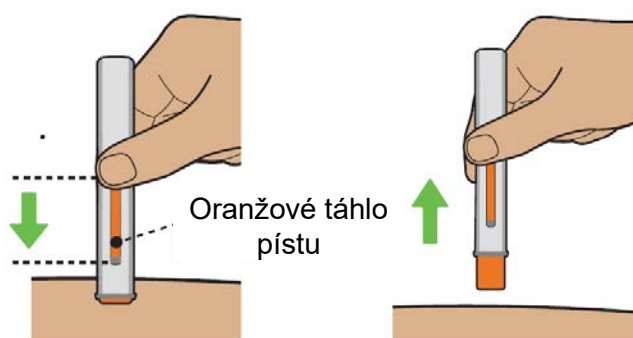
Pokud k tomu dojde nebo pokud máte jiné obavy, obraťte se na svého zdravotníka.

b) Zvedněte předplněné pero přímo nahoru a tím ho oddalte. Po oddálení od kůže se oranžový chránič jehly uzamkne a zakryje jehlu.

c) V místě vpichu se může objevit malé množství krve nebo tekutiny. To je běžné.

V případě potřeby přitiskněte na dané místo vatový tampon nebo gázu a přiložte malou náplast.

Nepoužívejte předplněné pero opakovaně.



Likvidace přípravku Tryngolza

Krok 8 Likvidace předplněného pera

Okamžitě po použití odložte předplněné pero do odpadní nádoby na ostré předměty.

Nevyhazujte předplněné pero do domácího odpadu.

Použitou odpadní nádobu na ostré předměty **nerecyklujte**.

Nepoužívejte předplněné pero nebo průhledný kryt opakovaně.

Pokud nemáte odpadní nádobu na ostré předměty, můžete použít nádobu z domácnosti, která:

- je vyrobena z odolného plastu,
- může být uzavřena těsně přiléhajícím víkem odolným proti propíchnutí, tak že se ostré předměty nemohou dostat ven,
- je během používání ve svislé poloze a stabilní,
- je odolná proti úniku tekutin a
- je řádně označena štítkem upozorňujícím na nebezpečný odpad uvnitř nádoby.



Když se odpadní nádoba na ostré předměty téměř naplní, je nezbytné se řídit obecními pokyny pro správné nakládání s odpadními nádobami na ostré předměty. Mohou existovat místní směrnice, které určují, jak byste měl(a) předplněná pera likvidovat. Zeptejte se lékárníka nebo se podívejte na webové stránky místní správy veřejného zdraví (pokud jsou k dispozici), kde najdete další podrobnosti o tom, jak byste měl(a) likvidovat ostré předměty ve Vaší lokalitě.

PŘÍLOHA IV

ZÁVĚRY O PODOBNOSTI A ODLIŠNOSTI PŘEDLOŽENÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Podobnost**

Výbor CHMP je toho názoru, že přípravek Tryngolza je podobný registrovaným léčivým přípravkům pro vzácná onemocnění ve smyslu článku 3 nařízení Komise (ES) č. 847/2000, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.

- **Odlišnost**

Výbor CHMP je toho názoru, že v souladu s článkem 8 nařízení (ES) č. 141/2000 a článkem 3 nařízení Komise (ES) č. 847/2000 byla doložena tato odlišnost uvedená v čl. 8 odst. 3 nařízení (ES) č. 141/2000, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení:

žadatel v žádosti prokázal, že léčivý přípravek, třebaže je podobný přípravku Waylivra, je bezpečnější, účinnější nebo jinak klinicky nadřazený (jak je definováno v článku 3 nařízení Komise (ES) č. 847/2000) pro stejnou léčebnou indikaci.