

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tryngolza 80 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada pluma precargada unidosis contiene 80 mg de olezarsén (como olezarsén sódico) en 0,8 ml de solución.

Cada ml contiene 100 mg de olezarsén (como olezarsén sódico).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución transparente, de incolora a amarilla, con un pH aproximado de 7,4 y una osmolalidad de aproximadamente 290 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tryngolza está indicado como complemento a la dieta en pacientes adultos para el tratamiento del síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) confirmado genéticamente.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de olezarsén es de 80 mg administrados mediante inyección subcutánea una vez al mes.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis, se debe administrar Tryngolza lo antes posible. Se debe reanudar la administración a intervalos mensuales a partir de la fecha de la última dosis administrada.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No se requiere ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años de edad (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] ≥ 30 a < 90 ml/min/1,73 m²) (ver sección 5.2).

Olezarsén no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal terminal y únicamente se debe utilizar en estos pacientes si el beneficio clínico previsto supera el riesgo.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $\leq$ límite superior de la normalidad [LSN] con aspartato aminotransferasa [AST] $>$ LSN, o bilirrubina total $>1-1,5 \times$ LSN con cualquier valor de AST) (ver sección 5.2).

Olezarsén no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave y únicamente se debe utilizar en estos pacientes si el beneficio clínico previsto supera el riesgo.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos (ver sección 5.1).

Forma de administración

Este medicamento es únicamente para administrar por vía subcutánea. No se debe administrar por vía intramuscular.

Cada pluma precargada es para un solo uso únicamente.

Los pacientes y/o cuidadores deben recibir formación sobre la administración de este medicamento de acuerdo con las instrucciones de uso completas que se proporcionan al final del prospecto.

Este medicamento se debe administrar en el abdomen o en la parte delantera del muslo. La parte posterior del brazo también se puede utilizar como zona de inyección si es un profesional sanitario o un cuidador quien administra la inyección. No se debe inyectar en piel amoratada, sensible, enrojecida o dura, en cicatrices o piel dañada; se debe evitar la zona alrededor del ombligo.

Algunos pacientes podrían no responder al tratamiento tras 6 meses; en tal caso, el médico prescriptor debe considerar la interrupción del tratamiento con olezarsén de forma individualizada.

Para las instrucciones sobre la manipulación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (incluidos síntomas de eritema difuso y escalofríos) en pacientes tratados con Tryngolza (ver sección 4.8). Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir inmediatamente Tryngolza e iniciar el tratamiento adecuado.

General

En el momento de la autorización de comercialización, los datos relativos a la seguridad del uso de olezarsén en pacientes con SQF son limitados. Aunque durante el desarrollo clínico no se identificaron riesgos graves de trombocitopenia, hepatotoxicidad o toxicidad renal, estas reacciones adversas se han observado con algunos oligonucleótidos antisentido y no se pueden descartar por completo.

Uso en pacientes con recuentos plaquetarios bajos

Algunos pacientes con SQF son susceptibles a una variabilidad en el recuento plaquetario a lo largo del tiempo como parte de la evolución natural y la progresión de la enfermedad. Los datos disponibles relativos al uso de olezarsén en pacientes con SQF con un recuento plaquetario $<100\,000/\text{mm}^3$ son limitados.

Excipiente con efecto conocido

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 80 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Los estudios *in vitro* demuestran que olezarsén no es un sustrato ni un inhibidor de los transportadores, no interactúa con medicamentos que se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas y no es un inhibidor ni un inductor de las enzimas del citocromo P450 (CYP). Los medicamentos oligonucleótidos, incluido olezarsén, no suelen ser sustratos de las enzimas del CYP. Por lo tanto, no se espera que olezarsén cause o se vea afectado por interacciones mediadas por los transportadores, la unión a las proteínas plasmáticas o las enzimas del CYP.

Tryngolza se puede utilizar con otros medicamentos hipolipemiantes, como las estatinas y los fibratos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de olezarsén en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Tryngolza durante el embarazo y las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos.

Lactancia

No se dispone de información relativa a la excreción de olezarsén/metabolitos en la leche materna, a los efectos de olezarsén en recién nacidos/niños lactantes o a los efectos de olezarsén en la producción de leche en mujeres tratadas con este medicamento (ver sección 5.3).

El oligonucleótido antisentido (ASO, por sus siglas en inglés) no conjugado, que comparte la misma secuencia de nucleótidos pero que carece de N-acetilgalactosamina (GalNAc), estaba presente en la leche de ratones en periodo de lactancia a niveles muy bajos. Los medicamentos basados en oligonucleótidos normalmente presentan una escasa biodisponibilidad oral. Debido a la escasa biodisponibilidad oral de este medicamento, se considera poco probable que los bajos niveles presentes en la leche materna den lugar a niveles clínicamente relevantes en los recién nacidos/niños lactantes.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos clínicos disponibles sobre el efecto de este medicamento en la fertilidad en seres humanos.

No se observaron efectos adversos de olezarsén en la fertilidad en ratones (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de olezarsén sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En pacientes con SQF, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con olezarsén fueron eritema en la zona de inyección (17 %), cefalea (16 %), artralgia (15 %) y vómitos (10 %).

Tabla de reacciones adversas

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a olezarsén en los ensayos clínicos realizados en 89 pacientes con SQF que recibieron al menos una dosis de olezarsén. De ellos, 77 pacientes recibieron al menos 6 meses de tratamiento y 65 pacientes recibieron al menos 12 meses de tratamiento. La duración media del tratamiento para estos pacientes fue de 521 días (intervalo: 28 a 1 080 días).

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Eritema en la zona de inyección	Cambio de color en la zona de inyección Escalofríos Dolor en la zona de inyección Hinchazón en la zona de inyección

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad

Se han observado casos de hipersensibilidad con olezarsén. Se han observado reacciones de hipersensibilidad grave (incluidos síntomas de broncoespasmo, eritema difuso, hinchazón facial,

urticaria, escalofríos y mialgias) en 2 pacientes en los ensayos clínicos. En ambos pacientes, el episodio fue agudo, requirió tratamiento y dio lugar a la interrupción del tratamiento.

Reacciones en la zona de inyección

Se produjeron reacciones en la zona de inyección en los pacientes con SQF tratados con olezarsén. Estas reacciones locales fueron en su mayoría leves y consistieron en eritema en la zona de inyección (17 %), cambio de color (9 %), dolor (6 %) e hinchazón (5 %). Estos acontecimientos son autolimitantes o, por lo general, se pueden controlar con tratamiento sintomático.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe observar cuidadosamente a los pacientes y administrarles cuidados de soporte, según corresponda.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes modificadores de los lípidos, otros agentes modificadores de los lípidos, código de clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC): no se ha asignado aún

Mecanismo de acción

Olezarsén es un oligonucleótido antisentido conjugado con un triantenario N-acetilgalactosamina (GalNAc₃) que produce la degradación del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la apolipoproteína C3 (apoC-III) mediante la unión selectiva a su ARNm, lo que lleva a la escisión del ARNm de la apoC-III mediada por la ribonucleasa H1 (RNasa H1). Olezarsén es perfectamente complementario al sitio en las posiciones 116 833 046 a 116 833 065 del cromosoma 11, correspondientes al gen *apoC-III* según la versión 109 (GRCh38 build) de Ensembl del genoma humano. Esto da lugar a reducciones específicas de la proteína apoC-III sérica, lo que lleva a reducciones de los triglicéridos plasmáticos. Los estudios indican que la apoC-III regula tanto el metabolismo de los triglicéridos como la eliminación hepática de los quilomicrones y otras lipoproteínas ricas en triglicéridos.

Efectos farmacodinámicos

Efectos de olezarsén sobre los parámetros lipídicos

En un ensayo clínico de fase 3 realizado en pacientes con SQF (ensayo Balance), la administración de olezarsén redujo la apoC-III, los triglicéridos (TG), los triglicéridos quilomicrones, la apolipoproteína B-48 (apoB-48), el colesterol total (CT) y el colesterol de lipoproteínas de no alta densidad (C-no-HDL). Asimismo, aumentó el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), la apolipoproteína B total (apoB) y el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL). Los niveles medios de C-LDL se mantuvieron dentro del intervalo normal (es decir, <70 mg/dl) en el 74 % de los pacientes.

Electrofisiología cardíaca

A una dosis 1,5 veces superior a la dosis máxima recomendada de olezarsén, no se observó prolongación del intervalo QT corregido clínicamente significativa.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de olezarsén se estudió en un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo (ensayo Balance) que incluyó a 66 pacientes adultos con SQF. Los pacientes fueron seleccionados e incluidos en función de variantes documentadas de pérdida de función en varios genes que se sabe que causan una deficiencia completa o parcial en la función de la lipoproteína lipasa, una enzima que hidroliza los TG transportados por lipoproteínas ricas en TG en ácidos grasos libres. Tras un periodo de introducción de ≥ 4 semanas en el que los pacientes continuaron llevando una dieta con ≤ 20 g de grasa al día, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 a la cohorte A (50 mg) o a la cohorte B (80 mg) y cada cohorte fue aleatorizada además en una proporción de 2:1 para recibir olezarsén o placebo, respectivamente, mediante inyección subcutánea durante un periodo de tratamiento de 53 semanas.

Los criterios principales de inclusión en el ensayo fueron un diagnóstico de SQF confirmado con documentación de homocigoto, heterocigoto compuesto o heterocigoto doble para mutaciones de pérdida de función en los genes causantes del tipo 1 (como lipoproteína lipasa [LPL], proteína de unión a lipoproteínas de alta densidad anclada a glicosilfosfatidilinositol 1 [GPIHBP1], apolipoproteína A5 [APOA5], apolipoproteína C2 [APOC2], glicerol-3-fosfato deshidrogenasa 1 [GPD1] o factor de maduración de la lipasa 1 [LMF1]); y con o sin antecedentes de pancreatitis. Los antecedentes de pancreatitis se definen como un diagnóstico documentado de pancreatitis aguda u hospitalización por dolor abdominal intenso compatible con pancreatitis aguda sin diagnóstico alternativo en los 10 años anteriores a la selección. La inclusión de los pacientes sin antecedentes de pancreatitis se limitó al 35 % (es decir, ≤ 21 de los 60 pacientes previstos).

En general, las características demográficas y basales de los pacientes fueron similares entre los 3 grupos de tratamiento. Se incluyó a un total de 66 pacientes. La media de edad era de 45 años, 38 (58 %) eran mujeres, 56 (85 %) eran blancos y 59 (89 %) de etnia no hispana o latina. De un total de 66 pacientes, 55 (83 %) tenían una mutación de pérdida de función en el gen *LPL*, incluidos 40 (61 %) con una mutación homocigótica en el gen *LPL*, y 11 (17 %) tenían otras variantes causales en los genes *APOA5*, *GPIHBP1*, *LMF1* y *APOC2*. La proporción de pacientes con diabetes en el momento de la inclusión era del 32 % en el grupo de olezarsén 80 mg y del 14 % en el grupo de olezarsén 50 mg, frente al 26 % en el grupo de placebo. En todos los grupos de tratamiento, los pacientes incluidos recibían tratamiento con estatinas (24 %), ácidos grasos omega-3 (38 %), fibratos (46 %) u otros tratamientos hipolipemiantes (9 %) al entrar en el ensayo. Los pacientes en tratamiento hipolipemiante debían mantener dosis estables durante al menos 4 semanas antes de la selección y permanecer en tratamiento estable durante todo el ensayo. Además, todos los pacientes debían seguir la dieta prescrita durante todo el ensayo. El 71 % de todos los pacientes tenía antecedentes de pancreatitis aguda documentada en los 10 años anteriores. El nivel medio basal (desviación estándar [DE]) de TG en ayunas era de 2 629,5 (1 315,45) mg/dL.

Olezarsén dio lugar a una reducción estadísticamente significativa de los niveles de triglicéridos en el grupo de 80 mg en comparación con placebo en la variable primaria de eficacia, definida como el cambio porcentual en los triglicéridos en ayunas desde el valor basal hasta el mes 6 (media de las semanas 23, 25 y 27), ver Tabla 2 a continuación. Olezarsén 50 mg no es una pauta posológica aprobada para el SQF y no se muestran análisis adicionales.

Tabla 2: Cambios medios basales (BL) y porcentuales medios por mínimos cuadrados (%) desde los valores basales en los parámetros de lípidos/lipoproteínas en los pacientes con SQF en los meses 6 y 12 (ensayo Balance)

Parámetro (mg/dl)	Olezarsén 80 mg N = 22			Placebo N = 23			Olezarsén 80 mg frente a placebo	
	Basal	Cambio % en el mes 6	Cambio % en el mes 12	Basal	Cambio % en el mes 6	Cambio % en el mes 12	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)	
							en el mes 6	en el mes 12
Triglicéridos	2 613,1	-32	-39	2 595,7	+12	+21	-43,5* (-69,1; -17,9)	-59,4† (-90,7; -28,1)

Parámetro (mg/dl)	Olezarsén 80 mg N = 22			Placebo N = 23			Olezarsén 80 mg frente a placebo	
	Basal	Cambio % en el mes 6	Cambio % en el mes 12	Basal	Cambio % en el mes 6	Cambio % en el mes 12	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)	
							en el mes 6	en el mes 12
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)
C-no-HDL	262,9	-19	-28	271,3	+5	+12	-24,2 [†] (-40,5; -7,9)	-39,7 [†] (-63,1; -16,3)

Abreviaturas: apoB-48 = apolipoproteína B-48; apoC-III = apolipoproteína CIII; C-no-HDL = colesterol de lipoproteínas de no alta densidad; N = número de pacientes; IC = intervalo de confianza; BL = valor basal.

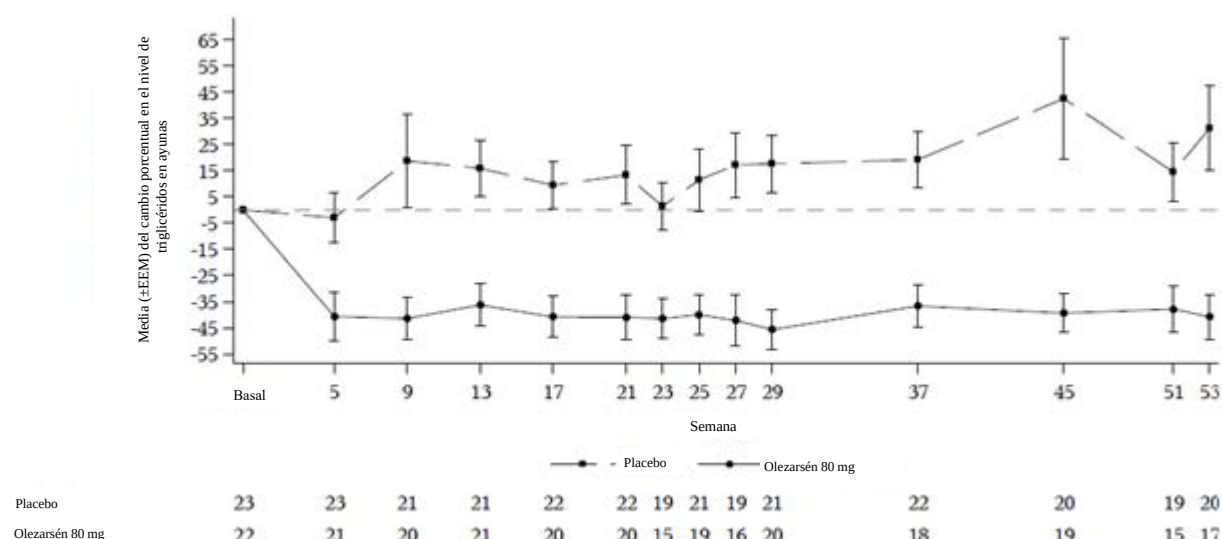
Nota: los resultados de los análisis se basaron en un modelo de análisis de covarianza, con el tratamiento, los dos factores de estratificación de la aleatorización, los antecedentes de pancreatitis en los 10 años anteriores a la selección (sí frente a no), el tratamiento previo con un oligonucleótido antisentido no conjugado (sí frente a no) como efectos fijos y el valor basal transformado logarítmicamente como covariable. Los datos faltantes se imputaron utilizando los datos del periodo de reposo con placebo. Los IC del 95 % de las diferencias entre tratamientos se calcularon mediante un estimador de varianza robusto.

* Alcanzó significación estadística (valor $p < 0,05$).

† Alcanzó significación nominal (valor $p < 0,05$).

El cambio porcentual ajustado para placebo en los niveles de TG con respecto al valor basal en el mes 12 en el grupo tratado con olezarsén 80 mg fue nominalmente significativo (Tabla 2). Tras la administración de la dosis de olezarsén 80 mg cada 4 semanas, se observó una disminución en la apoC-III en ayunas en la primera evaluación (semana 5). El cambio porcentual corregido para placebo respecto al valor basal fue de -57 %, -69 %, -74 % y -81 % en los meses 1, 3, 6 y 12, respectivamente. Las reducciones en los niveles de apoB-48 y de C-no-HDL en el grupo tratado con olezarsén 80 mg se demostraron en el mes 6 y se mantenían en el mes 12. Los cambios porcentuales medios en los niveles de TG con respecto al valor basal a lo largo del tiempo demostraron un efecto reductor constante durante el periodo de tratamiento de 12 meses (Figura 1).

Figura 1: Cambio porcentual en los triglicéridos en ayunas a lo largo del tiempo (ensayo Balance)



Durante el periodo de tratamiento de 12 meses, la incidencia numérica de pancreatitis en los pacientes tratados con olezarsén 80 mg fue inferior en comparación con placebo (1 paciente presentó 1 acontecimiento de pancreatitis aguda confirmada en el grupo de olezarsén 80 mg en comparación con 11 acontecimientos presentados por 7 pacientes en el grupo de placebo). El tiempo hasta el primer acontecimiento de pancreatitis fue mayor en el grupo tratado con olezarsén 80 mg (357 días) en

comparación con placebo (9 días). La tasa media de acontecimientos de pancreatitis por 100 años-paciente fue de 4,37 para el grupo total de olezarsén (grupo de 80 mg y 50 mg) en comparación con 36,31 para el grupo de placebo. El cociente medio de la tasa de acontecimientos de pancreatitis para olezarsén total frente a placebo fue de 0,12 (IC del 95 %: 0,022-0,656).

Población de edad avanzada

En los ensayos clínicos, 111 (38 %) pacientes tratados con olezarsén tenían ≥ 65 años de edad. No se observaron diferencias globales en cuanto a la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y los pacientes adultos más jóvenes.

Inmunogenicidad

En el ensayo Balance, con una duración del tratamiento de hasta 53 semanas, se detectaron anticuerpos antifármaco (AAF) con mucha frecuencia, y 18 de los 43 (42 %) pacientes tratados con olezarsén presentaron AAF surgidos durante el tratamiento. No se observaron signos de impacto de los AAF sobre la farmacodinámica, la seguridad o la eficacia; sin embargo, los datos son limitados.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con olezarsén en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento del SQF (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se evaluaron las propiedades farmacocinéticas (FC) de olezarsén tras la administración subcutánea de dosis únicas y múltiples (una vez a la semana y una vez cada 4 semanas) en sujetos sanos y de dosis múltiples (una vez cada 4 semanas) en pacientes con SQF.

La concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) y el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (AUC) de olezarsén mostraron un aumento ligeramente superior al proporcional a la dosis tras dosis subcutáneas únicas de 10 a 120 mg (es decir, de 0,13 a 1,5 veces la dosis recomendada) en los voluntarios sanos.

Las estimaciones poblacionales (media $\pm$ DE) de la $C_{\text{máx}}$ en estado estacionario y el AUC a lo largo del intervalo de administración (AUC_{τ}) fueron de 883 ± 662 ng/ml y de $7\,440 \pm 3\,880$ ng*h/ml, respectivamente, tras una administración mensual de 80 mg en pacientes con SQF. No se observó acumulación de $C_{\text{máx}}$ y AUC de olezarsén tras dosis repetidas (una vez cada 4 semanas).

Absorción

Tras la administración subcutánea, olezarsén se absorbe rápidamente con un tiempo hasta la concentración plasmática máxima de aproximadamente 2 horas después de la dosis, según las estimaciones poblacionales.

Distribución

Se espera que olezarsén se distribuya principalmente en la corteza hepática y renal tras la administración subcutánea. Olezarsén se une a las proteínas plasmáticas humanas (>99 %) *in vitro*. La estimación poblacional del volumen de distribución central aparente es de 91,9 l y del volumen de distribución periférico aparente es de 2 960 l.

Biotransformación

Olezarsén no es un sustrato para el metabolismo del CYP, y se metaboliza por endonucleasas y exonucleasas a fragmentos cortos de oligonucleótidos de diversos tamaños.

Eliminación

La semivida de eliminación terminal es de aproximadamente 4 semanas.

La fracción media del ASO inalterado eliminado en orina fue inferior al 1 % de la dosis administrada en un plazo de 24 horas.

Inmunogenicidad

La incidencia observada de AAF depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del análisis. En el ensayo Balance, la presencia de AAF no afectó a la $C_{\text{máx}}$ plasmática de olezarsén, pero aumentó las concentraciones mínimas ($C_{\text{mín}}$).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se han realizado ensayos clínicos formales para investigar el efecto de la insuficiencia renal sobre la FC de olezarsén. Un análisis farmacocinético y farmacodinámico poblacional no mostró diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética o farmacodinámica de olezarsén en función de la insuficiencia renal leve y moderada ($\text{TFGe} \geq 30$ a < 90 ml/min/1,73 m²).

Olezarsén no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal terminal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado ensayos clínicos formales para investigar el efecto de la insuficiencia hepática sobre la FC de olezarsén. Un análisis farmacocinético y farmacodinámico poblacional no mostró diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética o farmacodinámica de olezarsén en función de la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $\leq$ LSN con AST $>$ LSN; o bilirrubina total > 1 - $1,5 \times$ LSN con cualquier valor de AST).

Olezarsén no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Edad, sexo, peso y raza

Según el análisis de farmacocinética y farmacodinámica poblacional, el peso corporal (entre 45 y 131 kg), el sexo y la raza no tienen ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición de olezarsén o las reducciones de la apoC-III y los triglicéridos en estado estacionario.

No se observaron diferencias globales en la farmacocinética entre los pacientes adultos y los de edad avanzada (edad ≥ 65 años).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

En estudios en animales con la forma no conjugada de olezarsén, volanesorsén, los datos disponibles han mostrado la excreción de cantidades muy bajas de volanesorsén en la leche. Debido a la escasa biodisponibilidad oral de volanesorsén, se considera poco probable que estas bajas concentraciones en la leche den lugar a una exposición sistémica por lactancia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Dihidrogenofosfato de sodio (E 339)
Hidrogenofosfato disódico (E 339)
Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH) (E 524)
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH) (E 507)

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Tryngolza se puede conservar en el embalaje original fuera de la nevera (hasta 30 °C) durante un máximo de 6 semanas. Si no se utiliza en 6 semanas, se debe desechar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución inyectable de 0,8 ml en una jeringa de vidrio de tipo I con aguja preacoplada de acero inoxidable, protector rígido de la aguja y tapón del émbolo de elastómero de clorobutilo siliconizado. La jeringa se ensambla en una pluma precargada unidosis desechable.

Envase de una pluma precargada.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La pluma precargada unidosis se debe sacar de la nevera (entre 2 °C y 8 °C) al menos 30 minutos antes de su uso para que alcance la temperatura ambiente (hasta 30 °C) antes de la inyección. No se deben utilizar otros métodos de calentamiento (p. ej., agua caliente o microondas).

Se debe inspeccionar visualmente el medicamento antes de su administración. La solución debe ser un líquido transparente de incoloro a amarillo. Es normal ver burbujas de aire en la solución. Si la solución está turbia o contiene partículas visibles, no se debe inyectar el medicamento y se debe devolver a la farmacia. No utilizar si la solución parece estar congelada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1969/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA - ENVASE UNIDOSIS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tryngolza 80 mg solución inyectable en pluma precargada
olezarsén

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada unidosis contiene 80 mg de olezarsén (como olezarsén sódico) en 0,8 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato disódico, cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio. Para mayor información consultar el prospecto .

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 pluma precargada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Un solo uso
Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Abrir por aquí

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Fecha de eliminación (para la conservación hasta 30 °C): ____/____/____

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1969/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Tryngolza

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

PLUMA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tryngolza 80 mg inyectable
olezarsén
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,8 ml (1 dosis)

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Tryngolza 80 mg solución inyectable en pluma precargada olezarsén

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Tryngolza y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tryngolza
3. Cómo usar Tryngolza
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tryngolza
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tryngolza y para qué se utiliza

Tryngolza es un medicamento que modifica la forma en que el organismo descompone las grasas (lo que se conoce como medicamento hipolipemiente). Contiene el principio activo olezarsén.

Se utiliza junto con restricciones en la dieta para ayudar a tratar a personas a partir de 18 años de edad con síndrome de quilomicronemia familiar (SQF). El SQF es una enfermedad hereditaria caracterizada por un aumento excesivo de los niveles de triglicéridos en la sangre. Esto puede dar lugar a la inflamación del páncreas, causando un dolor intenso, daños permanentes en el páncreas y puede ser potencialmente mortal.

Olezarsén actúa bloqueando la producción de la molécula que ralentiza la eliminación de los triglicéridos. De este modo, ayuda a reducir los niveles de triglicéridos en la sangre y puede contribuir a reducir la aparición de pancreatitis aguda (inflamación del páncreas).

Solo se le administrará Tryngolza si las pruebas genéticas han confirmado que padece SQF.

Se puede administrar Tryngolza después de que haya recibido otros medicamentos utilizados para reducir los niveles de triglicéridos en la sangre y siga una dieta para reducir los triglicéridos sin que haya surtido mucho efecto.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tryngolza

No use Tryngolza

- si es alérgico a olezarsén o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Tryngolza si tiene alguno de los siguientes problemas médicos:

- Algún problema de hígado o de riñón.
- Un número bajo de plaquetas en la sangre. Las plaquetas son un tipo de células sanguíneas que se agrupan para ayudar en la coagulación de la sangre.

Reacciones alérgicas

Tryngolza puede causar reacciones alérgicas graves. Deje de utilizar Tryngolza y póngase en contacto con su médico inmediatamente si presenta síntomas de una reacción alérgica grave (ver sección 4).

Niños y adolescentes

No utilice Tryngolza si es menor de 18 años de edad. Olezarsén no se ha estudiado en pacientes menores de 18 años de edad y se desconoce cómo les afectará este medicamento.

Otros medicamentos y Tryngolza

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Tryngolza se puede utilizar con otros medicamentos para reducir los lípidos, como las estatinas y los fibratos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Se desconoce si este medicamento puede dañar al feto. Es preferible evitar el uso de Tryngolza si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos.

Se desconoce si olezarsén se excreta en la leche materna. Se desconoce si este medicamento puede afectar a niños/recién nacidos lactantes. Informe a su médico si está dando el pecho o tiene intención de hacerlo; su médico decidirá si debe tomar este medicamento o dar el pecho en función de lo que sea mejor para usted y para su hijo/a.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Tryngolza sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 80 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Tryngolza

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Debe continuar con la dieta muy baja en grasas que su médico le ha recomendado durante el tratamiento con Tryngolza.

La dosis recomendada es de 80 mg una vez al mes; la dosis se debe administrar el mismo día cada mes.

Tryngolza se debe inyectar bajo la piel (administración subcutánea) del estómago (abdomen), en la parte delantera de la parte superior de las piernas o en la parte posterior de la parte superior de los brazos. Usted o su cuidador recibirán formación sobre cómo utilizar Tryngolza de acuerdo con las

instrucciones de uso que se proporcionan al final de este prospecto. Cuando se inyecte este medicamento usted mismo, solo podrá hacerlo bajo la piel del estómago o de la parte superior de las piernas. Únicamente un profesional sanitario o un cuidador puede administrarle una inyección en la parte posterior del brazo.

Cada pluma precargada unidosis de este medicamento le proporciona una dosis de 80 mg en 0,8 ml. La pluma se puede utilizar solo una vez y se debe desechar después de su uso.

Antes de utilizar este medicamento, es importante que lea, entienda y siga atentamente las instrucciones de uso que encontrará al final de este prospecto.

No utilice este medicamento si la solución parece estar congelada, está turbia o contiene partículas; debe ser un líquido transparente de incoloro a amarillo. Es posible que vea burbujas de aire en la solución, esto es normal.

No inyecte:

- a menos de 5 cm del ombligo;
- en piel amoratada, sensible, enrojecida o dura;
- en cicatrices o piel dañada.

Si usa más Tryngolza del que debe

Si se inyecta demasiado Tryngolza, póngase en contacto con su médico o farmacéutico, o acuda inmediatamente al servicio de urgencias de un hospital, aunque no presente síntomas. Se le vigilará y se le proporcionarán cuidados de apoyo si es necesario. Lleve con usted la caja del medicamento o la pluma.

Si olvidó usar Tryngolza

Si olvida su dosis de Tryngolza, inyéctese la siguiente dosis lo antes posible y continúe con sus inyecciones mensuales a partir de entonces. Si tiene alguna duda sobre la pauta de administración, póngase en contacto con su médico, farmacéutico o enfermero.

Si interrumpe el tratamiento con Tryngolza

No deje de tomar Tryngolza a menos que lo haya consultado con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

Si presenta alguno de los siguientes efectos adversos, póngase en contacto con su médico inmediatamente:

Reacciones alérgicas (hipersensibilidad). Pueden ser potencialmente mortales. Los síntomas de una reacción alérgica pueden incluir dificultad para respirar, opresión en la garganta, hinchazón de la cara, los labios, la boca, la lengua y/o la garganta, enrojecimiento de la piel y escalofríos.

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

Dolor de cabeza.

Dolor, molestia o rigidez de las articulaciones (artralgia).

Enrojecimiento (eritema) en la zona de inyección.
Vómitos.

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

Dolor muscular (mialgia).
Cambio en el color de la piel en la zona de inyección.
Tiritona (escalofríos).
Dolor en la zona de inyección.
Hinchazón en la zona de inyección.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Tryngolza

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta de la pluma precargada después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Tryngolza también se puede conservar en el embalaje original fuera de la nevera (hasta 30 °C) durante un máximo de 6 semanas. Si se conserva Tryngolza fuera de la nevera, escriba la fecha de eliminación en la caja. La fecha de eliminación es como máximo 6 semanas después de sacar el medicamento de la nevera, y se debe anotar en el espacio indicado para la conservación hasta 30 °C. Si se supera la fecha de caducidad que figura en la etiqueta de la pluma precargada o en la fecha de eliminación que aparece en la caja, no utilice la pluma precargada y deséchela.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tryngolza

- El principio activo es olezarsén. Cada pluma precargada unidosis contiene 80 mg de olezarsén en 0,8 ml de solución.
- Los demás componentes son dihidrogenofosfato de sodio (E 339), hidrogenofosfato disódico (E 339), cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables, hidróxido de sodio (E 524) y ácido clorhídrico (E 507) (ver sección 2, apartado “Sodio”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Tryngolza es una solución inyectable transparente y de incolora a amarilla que se presenta en una pluma precargada unidosis desechable. Cada pluma precargada contiene 0,8 ml de solución.

Envase de una pluma precargada.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

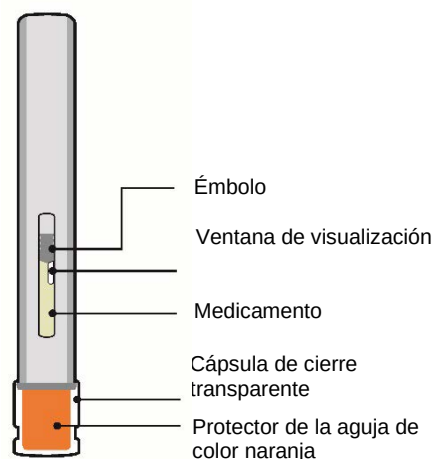
Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

INSTRUCCIONES DE USO

Tryngolza es una inyección que se administra bajo la piel con una pluma precargada unidosis desechable.

No utilice Tryngolza hasta que entienda perfectamente el procedimiento descrito a continuación. Si tiene alguna duda sobre cómo utilizar Tryngolza, póngase en contacto con su médico, farmacéutico o enfermero.

Pluma precargada unidosis**Otros materiales (no incluidos)**

Prepárese para inyectar Tryngolza

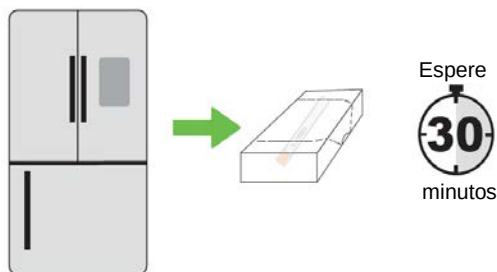
Paso 1 Saque de la nevera

a) Saque la pluma precargada de la nevera (entre 2 °C y 8 °C).

b) Mantenga la pluma precargada en la caja original y deje que alcance la temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante 30 minutos antes de inyectar.

No intente acelerar el proceso de calentamiento utilizando otras fuentes de calor, como un microondas o agua caliente.

Si conserva Tryngolza fuera de la nevera, escriba la fecha de eliminación en la caja. La fecha de eliminación es como máximo 6 semanas después de sacar el medicamento de la nevera, y se debe anotar en el espacio indicado para la conservación hasta 30 °C.



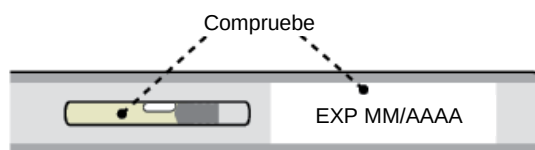
Paso 2 Inspeccione el medicamento

a) Compruebe la fecha de caducidad (EXP). No utilice Tryngolza si ha pasado la fecha de caducidad o la fecha de eliminación que aparece en la caja.

b) Compruebe el medicamento a través de la ventana de visualización. El medicamento debe ser un líquido transparente y de incoloro a amarillo. No debe tener partículas. Es normal ver burbujas de aire en la solución.

No utilice la pluma precargada si:

- falta la cápsula de cierre transparente o no está colocada;
- se ha superado la fecha de caducidad (EXP) o la fecha de eliminación;
- el medicamento parece estar congelado, tiene un aspecto turbio o contiene partículas;
- la pluma precargada parece dañada.



Paso 3 Elija el lugar de inyección

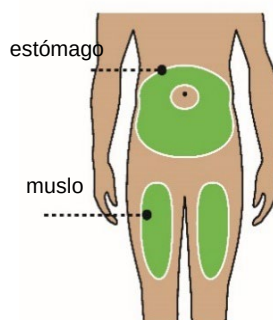
a) Elija un lugar de inyección en el estómago o en la parte delantera del muslo.

b) Únicamente los cuidadores pueden elegir la parte posterior del brazo.

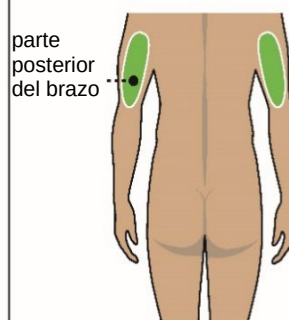
No inyecte:

a menos de 5 cm del ombligo;
en piel amoratada, sensible, enrojecida o dura;
en cicatrices o piel dañada.

Para todos



Únicamente para cuidadores

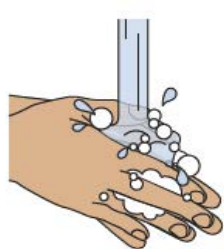


Paso 4 Lávese las manos y limpie el lugar de inyección

a) Lávese las manos con agua y jabón.

b) Limpie el lugar de inyección con una toallita con alcohol haciendo movimientos circulares. Deje secar la piel al aire.

No toque la piel limpia antes de la inyección.



Inyección de Tryngolza

Paso 5 Retire y deseche la cápsula de cierre transparente

a) Sujete la pluma precargada por el medio con la cápsula de cierre transparente en dirección opuesta a usted.

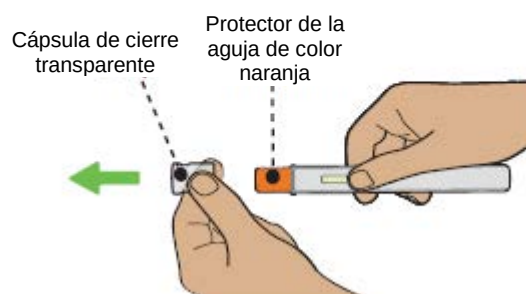
b) Retire la cápsula de cierre transparente tirando directamente de ella. **No** la retuerza. La aguja está dentro del protector de la aguja de color naranja.

c) Tire la cápsula de cierre transparente a la basura o al recipiente de objetos punzantes.

No retire la cápsula de cierre transparente hasta justo antes de la inyección.

No vuelva a colocar la cápsula de cierre en la pluma precargada.

No presione el protector de la aguja de color naranja contra la mano o el dedo.



Paso 6 Comience la inyección

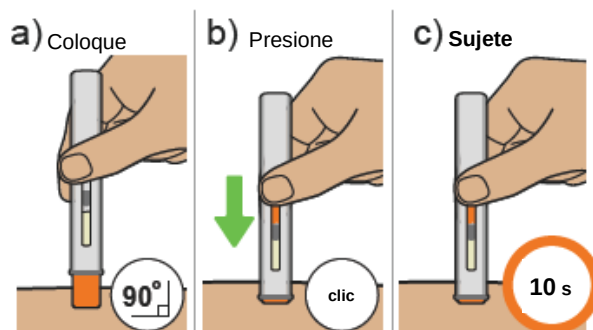
a) Sujete la pluma precargada con una mano. Coloque el protector de la aguja de color naranja en un ángulo de 90 grados respecto a la piel. Asegúrese de que puede ver la ventana de visualización.

b) Presione firmemente y mantenga la pluma precargada recta contra la piel. Oirá un clic cuando comience la inyección.

Es posible que oiga un segundo clic. Esto es normal. El procedimiento no ha terminado.

c) Mantenga la pluma precargada contra la piel durante 10 segundos para asegurarse de que se ha administrado toda la dosis.

No mueva, gire o cambie el ángulo de la pluma precargada durante la inyección.



Paso 7 Finalice la inyección

a) Compruebe que el vástago de color naranja del émbolo se haya movido hacia abajo hasta ocupar toda la ventana de visualización. Si el vástago de color naranja del émbolo no ocupa la ventana de visualización, es posible que no haya recibido la dosis completa.

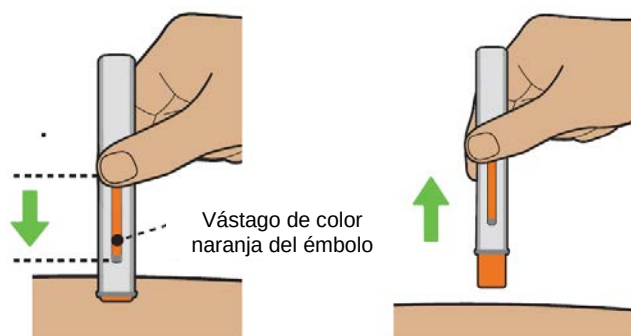
Si esto ocurre o si tiene otras dudas, póngase en contacto con su profesional sanitario.

b) Retire la pluma precargada levantándola en línea recta. Después de retirarla de la piel, el protector de color naranja de la aguja se bloquea en su sitio y cubre la aguja.

c) Es posible que haya una pequeña cantidad de sangre o líquido en el lugar donde se inyectó. Esto es normal.

Si es necesario, presione la zona con un algodón o gasa y póngase un apósito pequeño.

No reutilice la pluma precargada.



Cómo desechar Tryngolza

Paso 8 Deseche la pluma precargada

Deposite la pluma precargada usada en un recipiente de objetos punzantes inmediatamente después de su uso.

No tire la pluma precargada a la basura.

No recicle el recipiente usado para eliminar objetos punzantes.

No reutilice la pluma precargada ni la cápsula de cierre transparente.

Si no dispone de un recipiente de objetos punzantes, puede utilizar un recipiente doméstico que:

sea de plástico resistente;

pueda cerrarse con una tapa hermética y sea resistente a los pinchazos, sin que puedan salirse los objetos punzantes;

esté en posición vertical y sea estable durante su uso;

sea resistente a las fugas y

esté debidamente etiquetado para advertir de la presencia de residuos peligrosos en el interior del recipiente.



Cuando el recipiente para eliminar objetos punzantes esté casi lleno, debe seguir las guías de su comunidad sobre la forma correcta de eliminarlo. Es posible que existan normativas locales sobre cómo debe tirar las plumas precargadas usadas. Pregunte a su farmacéutico o consulte el sitio web del organismo de salud pública local (si está disponible) para obtener más información sobre cómo debe eliminar los objetos punzantes en su localidad.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES SOBRE LA SIMILITUD Y EXCEPCIÓN PRESENTADAS POR LA
AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS**

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **Similitud**

El CHMP considera que Tryngolza es similar a los medicamentos huérfanos autorizados, en el sentido contemplado en el artículo 3 del Reglamento (CE) n° 847/2000 de la Comisión, tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.

- **Excepción**

El CHMP opina que, de acuerdo con el artículo 8 del Reglamento (CE) n° 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo y el artículo 3 del Reglamento (CE) n° 847/2000 de la Comisión se aplica la siguiente excepción establecida en el artículo 8.3 del mismo Reglamento, tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación:

el solicitante puede demostrar, en su solicitud, que el medicamento, aunque similar a Waylivra, es más seguro, más eficaz o clínicamente superior en otros aspectos (como se define en el artículo 3 del Reglamento (CE) n° 847/2000 de la Comisión) para la misma indicación terapéutica.