

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tryngolza 80 mg solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli unidose contient 80 mg d'olezarsen (sous forme d'olezarsen sodique) dans 0,8 mL de solution.

Un mL contient 100 mg d'olezarsen (sous forme d'olezarsen sodique).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide, incolore à jaune ayant un pH d'environ 7,4 et une osmolalité d'environ 290 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tryngolza est indiqué chez les patients adultes en complément d'un régime alimentaire dans le traitement du syndrome d'hyperchylomicronémie familiale (SHCF) confirmé par analyse génétique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée d'olezarsen est de 80 mg en injection sous-cutanée une fois par mois.

Oubli d'une dose

En cas d'oubli d'une dose, Tryngolza doit être administré dès que possible. L'administration doit être reprise mensuellement à compter de la date de la dernière dose administrée.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] ≥ 30 à < 90 mL/min/1,73 m²) (voir rubrique 5.2).

L'olezarsen n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale au stade terminal et ne doit être utilisé chez ces patients que si le bénéfice clinique escompté l'emporte sur le risque.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (taux de bilirubine totale $\leq$ limite supérieure de la normale [LSN] avec taux d'aspartate aminotransférase [ASAT] $>$ LSN, ou taux de bilirubine totale > 1 à $1,5 \times$ LSN avec tout taux d'ASAT) (voir rubrique 5.2).

L'olezarsen n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère et ne doit être utilisé chez ces patients que si le bénéfice clinique escompté l'emporte sur le risque.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de ce médicament chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Ce médicament ne doit être administré qu'en injection sous-cutanée. Il ne doit pas être administré par voie intramusculaire.

Chaque stylo prérempli est à usage unique.

Les patients et/ou aidants doivent être formés à l'administration de ce médicament conformément au mode d'emploi complet figurant à la fin de la notice.

Ce médicament doit être administré dans l'abdomen ou dans la face antérieure de la cuisse. L'injection peut également être effectuée dans la face arrière du haut du bras si elle est effectuée par un professionnel de santé ou un aidant. Il ne doit pas être injecté dans des zones où la peau présente une ecchymose, une sensibilité, une rougeur ou une induration, dans des cicatrices ou dans une peau lésée. Il convient d'éviter la zone autour du nombril.

Chez certains patients, une absence de réponse peut être observée après six mois de traitement ; dans ce cas, l'arrêt du traitement par olezarsen devra être envisagé au cas par cas par le médecin prescripteur.

Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité (incluant des symptômes tels qu'érythème diffus et frissons) ont été rapportées chez des patients traités par Tryngolza (voir rubrique 4.8). En cas de réaction d'hypersensibilité grave, le traitement par Tryngolza doit être interrompu immédiatement et un traitement approprié doit être instauré.

Généralités

Les données de sécurité concernant l'utilisation de l'olezarsen chez les patients atteints du SHCF disponibles à la date de l'autorisation de mise sur le marché sont limitées. Bien qu'aucun risque grave de thrombopénie,

d'hépatotoxicité ou de toxicité rénale n'ait été identifié au cours du développement clinique, ces effets indésirables ont été observés avec certains oligonucléotides antisens et le risque ne peut être totalement exclu.

Utilisation chez les patients ayant un taux faible de plaquettes

Certains patients atteints du SHCF sont susceptibles de présenter une variabilité du taux de plaquettes au cours du temps dans le cadre de l'histoire naturelle et de la progression de la maladie. Les données disponibles sur l'utilisation de l'olezarsen chez les patients atteints du SHCF ayant un taux de plaquettes < 100 000/mm³ sont limitées.

Excipient à effet notoire

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 80 mg, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Des études *in vitro* indiquent que l'olezarsen n'est pas un substrat ou un inhibiteur des transporteurs, n'interagit pas avec les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques et n'est pas un inhibiteur ni un inducteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP). Les médicaments à base d'oligonucléotides, y compris l'olezarsen, ne sont généralement pas des substrats des enzymes du CYP. Par conséquent, l'olezarsen ne devrait pas provoquer d'interactions dues à la compétition pour la liaison aux transporteurs ou aux protéines plasmatiques ou à ses effets sur les enzymes CYP, ni être affecté par de telles interactions.

Tryngolza peut être utilisé en association avec d'autres médicaments hypolipémiants, tels que les statines et les fibrates.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'olezarsen chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Tryngolza pendant la grossesse et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'excrétion de l'olezarsen/de ses métabolites dans le lait maternel, les effets de l'olezarsen sur les nouveau-nés/nourrissons allaités ou ses effets sur la lactation chez une femme traitée (voir rubrique 5.3).

L'oligonucléotide antisens non conjugué, qui partage la même séquence nucléotidique mais ne contient pas de N-acétylgalactosamine (GalNAc), a été détecté à de très faibles concentrations dans le lait de souris allaitantes. Les médicaments à base d'oligonucléotides présentent généralement une faible biodisponibilité orale. En raison de la faible biodisponibilité orale de ce médicament, il est peu probable que ces faibles concentrations dans le lait maternel entraînent des concentrations cliniquement pertinentes chez les nouveau-nés/nourrissons allaités.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques sur l'effet de ce médicament sur la fertilité humaine.

Aucun effet nocif de l'olezarsen sur la fertilité n'a été observé chez les souris (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'olezarsen n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Chez des patients atteints du SHCF, les effets indésirables les plus fréquemment signalés au cours du traitement par olezarsen étaient un érythème au site d'injection (17 %), des céphalées (16 %), une arthralgie (15 %) et des vomissements (10 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les données de sécurité présentées ci-dessous reflètent l'exposition à l'olezarsen chez 89 patients atteints du SHCF qui ont reçu au moins une dose d'olezarsen dans les études cliniques. Parmi eux, 77 patients ont été traités pendant au moins 6 mois et 65 patients pendant au moins 12 mois. La durée moyenne de traitement chez ces patients était de 521 jours (intervalle : 28 à 1 080 jours).

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA. La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité
Affections du système nerveux	Céphalée	
Affections gastro-intestinales	Vomissement	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Érythème au site d'injection	Altération de la couleur au site d'injection Frissons Douleur au site d'injection Gonflement au site d'injection

Description de certains effets indésirables

Hypersensibilité

Des cas d'hypersensibilité ont été observés avec l'olezarsen. Des réactions d'hypersensibilité sévères (comprenant des symptômes de bronchospasme, d'érythème diffus, de gonflement du visage, d'urticaire, de frissons et de myalgies) ont été observées chez deux patients dans le cadre d'études cliniques. L'événement était aigu chez ces deux patients, il a nécessité un traitement et a entraîné l'arrêt du traitement.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection ont été observées chez des patients atteints du SHCF traités par olezarsen. Ces réactions locales étaient le plus souvent légères et consistaient en un érythème au site d'injection (17 %), une altération de la couleur au site d'injection (9 %), une douleur au site d'injection (6 %) et un gonflement au site d'injection (5 %). Ces événements sont spontanément résolutifs ou peuvent généralement être gérés avec un traitement symptomatique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés et un traitement symptomatique doit être administré, le cas échéant.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents modifiant les lipides, autres agents modifiant les lipides, Code de la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) : **non encore attribué**

Mécanisme d'action

L'olezarsen est un oligonucléotide antisens conjugué à une N-acétylgalactosamine tri-antennaire (GalNAc3), provoquant la dégradation de l'acide ribonucléique messager (ARNm) du gène *apoC-III* (apolipoprotéine C3) par liaison sélective à cet ARNm, ce qui entraîne le clivage de l'ARNm du gène *apoC-III* induit par la ribonucléase H1 (RNase H1). L'olezarsen est parfaitement complémentaire de la séquence située sur le chromosome 11, en positions 116 833 046 à 116 833 065, correspondant au gène *apoC-III* selon la version 109 d'Ensembl (assemblage GRCh38) du génome d'*Homo sapiens*. Cela entraîne une réduction spécifique du taux sérique de protéine apoC-III, conduisant à une diminution des taux plasmatiques de triglycérides. Les études semblent indiquer que l'apoC-III régule le métabolisme des triglycérides ainsi que la clairance hépatique des chylomicrons et d'autres lipoprotéines riches en triglycérides.

Effets pharmacodynamiques

Effets de l'olezarsen sur les paramètres lipidiques

Dans une étude clinique de phase 3 menée chez des patients atteints du SHCF (étude Balance), l'administration d'olezarsen a induit une réduction des taux d'apo-CIII, de triglycérides (TG), de triglycérides dans les chylomicrons, d'apolipoprotéine B-48 (apoB-48), de cholestérol total (CT) et de cholestérol non lié aux lipoprotéines de haute densité (non-HDL). L'olezarsen a également entraîné une augmentation des taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL), d'apolipoprotéine B (apoB)

totale et de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-C). Les taux moyens de LDL-C sont restés dans les valeurs normales (c'est-à-dire < 70 mg/dL) chez 74 % des patients.

Électrophysiologie cardiaque

À une dose représentant 1,5 fois la dose maximale d'olezarsen recommandée, aucun allongement de l'intervalle QT corrigé n'a été observé.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité de l'olezarsen ont été évaluées dans une étude clinique multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (étude Balance), menée chez 66 patients adultes atteints du syndrome d'hyperchylomicronémie familiale (SHCF). Les patients ont été sélectionnés et inclus sur la base de la présence documentée de mutations inactivatrices dans différents gènes connues pour entraîner une déficience complète ou partielle de l'activité de la lipoprotéine lipase, une enzyme qui hydrolyse en acides gras libres les TG transportés par les lipoprotéines riches en TG. Après une période de pré-inclusion d'au moins 4 semaines, au cours de laquelle un régime alimentaire contenant au maximum 20 g de lipides par jour était poursuivi, les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 dans la cohorte A (50 mg) ou la cohorte B (80 mg) ; dans chaque cohorte, les patients ont ensuite été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir respectivement l'olezarsen ou le placebo en injection sous-cutanée pendant une période de traitement de 53 semaines.

Les principaux critères d'inclusion de l'étude étaient : diagnostic de SHCF confirmé par la présence documentée d'un génotype homozygote, hétérozygote composite ou double hétérozygote pour des mutations inactivatrices entraînant l'hyperlipoprotéïnémie de type 1 (telles que les mutations dans les gènes *LPL* [Lipoprotein Lipase], *GPIHBP1* [Glycosylphosphatidylinositol Anchored High Density Lipoprotein Binding Protein 1], *APOA5* [Apolipoprotein A5], *APOC2* [Apolipoprotein C2], *GPD1* [Glycerol-3-Phosphate Dehydrogenase 1] ou *LMF1* [Lipase Maturation Factor 1]), avec ou sans antécédents de pancréatite. Les antécédents de pancréatite sont définis comme un diagnostic documenté de pancréatite aiguë ou une hospitalisation pour des douleurs abdominales sévères compatibles avec une pancréatite aiguë sans autre étiologie diagnostiquée, survenue dans les 10 ans précédant la sélection. L'inclusion de patients n'ayant pas d'antécédents de pancréatite était plafonnée à 35 %, soit au maximum 21 des 60 patients prévus.

Les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patients étaient généralement comparables entre les trois groupes de traitement. Au total, 66 patients ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen était de 45 ans, 38 patients (58 %) étaient des femmes, 56 (85 %) étaient blancs et 59 (89 %) étaient d'un groupe ethnique autre qu'hispanique ou latino-américain. Sur les 66 patients inclus, 55 (83 %) étaient porteurs d'une mutation inactivatrice dans le gène *LPL*, dont 40 (61 %) avec génotype homozygote, et 11 (17 %) étaient porteurs d'autres mutations causant la maladie dans les gènes *APOA5*, *GPIHBP1*, *LMF1* et *APOC2*. La proportion de patients diabétiques à l'inclusion était de 32 % dans le groupe olezarsen 80 mg, 14 % dans le groupe olezarsen 50 mg, et 26 % dans le groupe placebo. Dans l'ensemble des groupes de traitement, les patients inclus recevaient au moment de l'inclusion dans l'étude un traitement par statines (24 %), acides gras oméga-3 (38 %), fibrates (46 %) ou d'autres traitements hypolipémiants (9 %). Chez les patients sous traitement hypolipémiant, des doses stables devaient être maintenues pendant au moins quatre semaines avant la sélection et le traitement à dose stable devait être poursuivi pendant toute la durée de l'étude. Par ailleurs, tous les patients devaient suivre leur régime alimentaire prescrit pendant toute la durée de l'étude. Soixante et onze pour cent (71 %) des patients avaient des antécédents de pancréatite aiguë documentée au cours des 10 ans précédents. Le taux moyen de TG à jeun à l'inclusion était de 2 629,5 mg/dL (écart-type [ET] : 1 315,45 mg/dL).

Dans le groupe recevant la dose de 80 mg, l'olezarsen a entraîné une réduction statistiquement significative des taux de triglycérides par rapport au placebo, pour le critère d'évaluation principal de l'efficacité, défini comme la variation relative du taux de triglycérides à jeun entre l'inclusion et le mois 6 (moyenne des semaines 23, 25 et 27) – voir le tableau 2 ci-dessous. La dose de 50 mg d'olezarsen n'est pas autorisée dans le traitement du SHCF, et les analyses correspondantes ne sont donc pas présentées.

Tableau 2 : Variations moyennes et variations relatives (%) des moyennes des moindres carrés des paramètres lipidiques/lipoprotéiques aux mois 6 et 12 par rapport à l'inclusion chez des patients atteints du SHCF (étude Balance)

Paramètre (mg/dL)	Olezarsen 80 mg N = 22			Placebo N = 23			Olezarsen 80 mg vs placebo	
	Inclu- sion	Varia- tion relative au mois 6	Varia- tion relative au mois 12	Inclu- sion	Varia- tion relative au mois 6	Varia- tion relative au mois 12	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	
							Au mois 6	Au mois 12
Triglycérides	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)
Cholestérol non-HDL	262,9	-19	-28	271,3	+5	+12	-24,2† (-40,5 ; -7,9)	-39,7† (-63,1 ; -16,3)

Abréviations : apoB-48 = apolipoprotéine B-48 ; apoC-III = apolipoprotéine CIII ; cholestérol non-HDL = cholestérol non lié aux lipoprotéines de haute densité ; N = nombre de patients ; IC = intervalle de confiance.

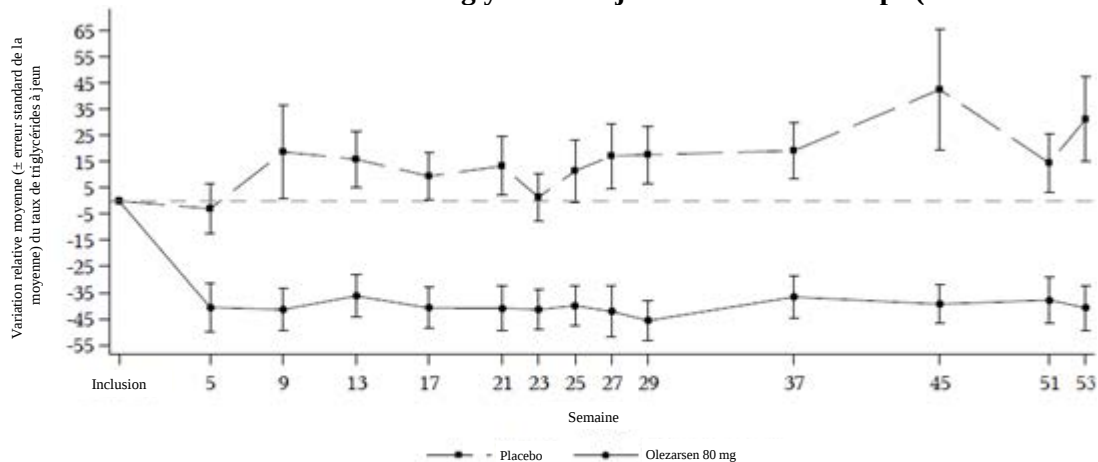
Remarque : les résultats des analyses reposaient sur un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) avec comme effets fixes le traitement, les deux facteurs de stratification lors de la randomisation, les antécédents de pancréatite au cours des 10 ans précédant la sélection (oui *versus* non) et le traitement antérieur par l'oligonucléotide antisens non conjugué (oui *versus* non) et la valeur initiale après transformation logarithmique comme covariable. Les données manquantes ont été imputées en utilisant une méthode d'imputation des valeurs avec wash-out sous placebo. Les IC à 95 % des différences entre les traitements ont été calculés à l'aide d'un estimateur de variance robuste.

* Atteinte du seuil de significativité statistique (valeur de $p < 0,05$).

† Atteinte du seuil de significativité nominal (valeur de $p < 0,05$).

Dans le groupe de patients traité par olezarsen 80 mg, la variation relative ajustée pour la valeur sous placebo du taux de TG au mois 12 par rapport à l'inclusion était nominalement significative (tableau 2). Après administration d'olezarsen à la dose de 80 mg toutes les quatre semaines, une diminution du taux d'apoC-III à jeun a été observée lors de la première évaluation (semaine 5). La variation relative corrigée pour la valeur sous placebo aux mois 1, 3, 6 et 12 par rapport à l'inclusion était respectivement de -57 %, -69 %, -74 % et -81 %. Des réductions des taux d'apoB-48 et de cholestérol non-HDL ont été observées dans le groupe olezarsen 80 mg au mois 6, et ces réductions étaient maintenues au mois 12. Les variations relatives moyennes des taux de TG par rapport à l'inclusion ont montré un effet hypolipémiant constant pendant la période de traitement de 12 mois (figure 1).

Figure 1 : Variation relative du taux de triglycérides à jeun au cours du temps (étude 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

Sur la période de traitement de 12 mois, l'incidence numérique de la pancréatite chez les patients traités par l'olezarsen 80 mg était inférieure à celle observée chez les patients recevant le placebo (un patient du groupe olezarsen 80 mg a présenté un événement de pancréatite aiguë confirmée par le comité d'évaluation, contre 11 événements rapportés chez sept patients du groupe placebo). Le temps jusqu'au premier événement de pancréatite était plus long dans le groupe olezarsen 80 mg (357 jours) que dans le groupe placebo (9 jours). Le taux moyen d'événements de pancréatite pour 100 patient-années était de 4,37 dans l'ensemble des groupes olezarsen (80 mg et 50 mg) contre 36,31 dans le groupe placebo. Le rapport des taux moyen d'événements de pancréatite entre l'ensemble des groupes olezarsen et le groupe placebo était de 0,12 (IC à 95 % : 0,022 ; 0,656).

Population âgée

Dans les études cliniques, 111 patients (38 %) traités par l'olezarsen étaient âgés de 65 ans ou plus. Globalement, il n'a pas été observé de différences de la sécurité ou de l'efficacité entre ces patients et les patients adultes plus jeunes.

Immunogénicité

Dans l'étude Balance, sur une durée de traitement allant jusqu'à 53 semaines, des anticorps anti-médicament (AAM) ont été très fréquemment détectés : 18 patients sur 43 (42 %) traités par l'olezarsen ont développé des AAM apparus sous traitement. Il n'a pas été observé de signes d'un effet des AMM sur la pharmacodynamique, la sécurité ou l'efficacité ; les données sont toutefois limitées.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'olezarsen dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du SHCF (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques (PK) de l'olezarsen ont été évaluées après administration par voie sous-cutanée de doses uniques et répétées (une fois par semaine et toutes les quatre semaines) chez des volontaires sains et de doses répétées (toutes les 4 semaines) chez des patients atteints du SHCF.

Il a été observé une augmentation un peu plus que proportionnelle à la dose de la concentration maximale (C_{max}) et de l'aire sous la courbe (ASC) de l'olezarsen après administration par voie sous-cutanée de doses uniques allant de 10 à 120 mg (soit 0,13 à 1,5 fois la dose recommandée) chez des volontaires sains.

Les valeurs estimées selon l'analyse de population (moyenne $\pm$ ET) de la C_{max} à l'état d'équilibre et de l'ASC sur l'intervalle posologique (ASC_T) étaient respectivement de 883 ± 662 ng/mL et $7\,440 \pm 3\,880$ ng·h/mL après administration mensuelle d'une dose de 80 mg chez les patients atteints du SHCF. Aucune accumulation de la C_{max} ou de l'ASC de l'olezarsen n'a été observée après des administrations répétées (toutes les quatre semaines).

Absorption

Après administration par voie sous-cutanée, l'olezarsen est rapidement absorbé, le temps jusqu'à la concentration plasmatique maximale de l'olezarsen étant d'environ 2 heures selon les estimations issues de l'analyse de population.

Distribution

Après administration par voie sous-cutanée, l'olezarsen devrait être principalement distribué dans le foie et le cortex rénal. *In vitro*, l'olezarsen est lié aux protéines plasmatiques humaines (taux de liaison $> 99\%$). Les valeurs estimées selon l'analyse de population des volumes apparents de distribution dans le compartiment central et dans le compartiment périphérique sont respectivement de 91,9 L et 2 960 L.

Biotransformation

L'olezarsen n'est pas un substrat des enzymes du CYP et est métabolisé par des endonucléases et exonucléases pour former des fragments courts de l'oligonucléotide de tailles variables.

Élimination

La demi-vie d'élimination terminale est d'environ 4 semaines.

La fraction moyenne de l'oligonucléotide antisens éliminé dans les urines sous forme inchangée dans les 24 heures représentait moins de 1 % de la dose administrée.

Immunogénicité

L'incidence observée des AAM dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de la méthode de dosage utilisée. Dans l'étude Balance, la présence d'AAM n'a pas modifié la C_{max} plasmatique de l'olezarsen mais a entraîné une augmentation des concentrations résiduelles (C_{min}).

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune étude clinique formelle n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur la PK de l'olezarsen. Une analyse pharmacocinétique et pharmacodynamique de population n'a montré aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique ou de la pharmacodynamique de l'olezarsen chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée ($DFGe \geq 30$ à < 90 mL/min/1,73 m²).

L'olezarsen n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale au stade terminal.

Insuffisance hépatique

Aucune étude clinique formelle n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'olezarsen. Une analyse pharmacocinétique et pharmacodynamique de population n'a montré aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique ou de la pharmacodynamique de l'olezarsen chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine totale $\leq$ LSN avec taux d'ASAT $>$ LSN, ou taux de bilirubine totale > 1 à $1,5 \times$ LSN avec tout taux d'ASAT).

L'olezarsen n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Âge, sexe, poids et origine ethnique

Selon l'analyse pharmacocinétique et pharmacodynamique de population, le poids (de 45 à 131 kg), le sexe et le groupe ethnique n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'olezarsen à l'état d'équilibre ni sur la réduction des taux d'apoC-III et de triglycérides.

Globalement, il n'a pas été observé de différence de la pharmacocinétique entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients adultes plus jeunes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les données disponibles issues des études effectuées chez l'animal avec le volanesorsen, la forme non conjuguée de l'olezarsen, ont montré l'excrétion de quantités très faibles de volanesorsen dans le lait. En raison de la faible biodisponibilité orale du volanesorsen, il est considéré comme peu probable que ces faibles concentrations dans le lait entraînent une exposition systémique due à l'allaitement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique (E 339)

Phosphate disodique (E 339)

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables

Hydroxyde de sodium (E 524) (pour l'ajustement du pH)

Acide chlorhydrique (E 507) (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

À conserver dans la boîte d'origine à l'abri de la lumière.

Tryngolza peut être conservé dans l'emballage d'origine en dehors du réfrigérateur (à une température ne dépassant pas 30 °C) pendant une durée de six semaines au maximum. Si le médicament n'est pas utilisé dans les six semaines, il doit être éliminé.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

Seringue en verre de type I, avec aiguille fixe en acier inoxydable, manchon de protection de l’aiguille rigide et bouchon-piston en élastomère chlorobutyle siliconé contenant 0,8 mL de solution injectable. La seringue est assemblée dans un stylo prérempli unidose à usage unique.

Présentation : un stylo prérempli.

6.6 Précautions particulières d’élimination et manipulation

Le stylo prérempli unidose doit être sorti du réfrigérateur (conservation à une température comprise entre 2 °C et 8 °C) au moins 30 minutes avant utilisation pour qu’il atteigne la température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) avant l’injection. Ne pas utiliser d’autres méthodes (par exemple, eau chaude ou four à micro-ondes) pour réchauffer le stylo.

Le médicament doit être examiné avant l’administration. La solution doit être limpide et incolore à jaune. La présence de bulles d’air dans la solution est normale. Si la solution est trouble ou contient des particules visibles, elle ne doit pas être injectée et le médicament doit être rapporté à la pharmacie. Ne pas utiliser si la solution semble avoir été congelée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1969/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l’Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE – CONDITIONNEMENT UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tryngolza 80 mg solution injectable en stylo prérempli
olezarsen

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo unidose prérempli contient 80 mg d'olezarsen (sous forme d'olezarsen sodique) dans 0,8 mL de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate monosodique, phosphate disodique, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 stylo prérempli

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

À usage unique
Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation.

Ouvrir ici

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Date d'élimination (en cas de conservation hors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 30 °C) :
___/___/___

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1969/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Tryngolza

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

STYLO PRÉREMPLI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Tryngolza 80 mg pour injection
olezarsen
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,8 mL (1 dose)

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Tryngolza 80 mg solution injectable en stylo prérempli olezarsen

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Tryngolza et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Tryngolza
3. Comment utiliser Tryngolza
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Tryngolza
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Tryngolza et dans quels cas est-il utilisé

Tryngolza est un médicament qui modifie la manière dont l'organisme dégrade les graisses (c'est un médicament appelé hypolipémiant). Il contient la substance active olezarsen.

Il est utilisé en association avec des restrictions alimentaires pour aider à traiter les personnes âgées de 18 ans et plus atteintes du syndrome d'hyperchylomicronémie familiale (SHCF). Le SHCF est une maladie héréditaire qui entraîne des taux anormalement élevés de graisses appelées triglycérides dans le sang. Cela peut provoquer une inflammation du pancréas causant une douleur intense, une atteinte pancréatique persistante et engager le pronostic vital.

L'olezarsen agit en inhibant (« bloquant ») la synthèse de la molécule qui ralentit l'élimination des triglycérides. De ce fait, il aide à diminuer le taux de triglycérides dans le sang et peut contribuer à réduire le risque de pancréatite aiguë (inflammation du pancréas).

Tryngolza ne vous sera administré que si une analyse génétique a confirmé que vous êtes atteint(e) du SHCF.

Tryngolza peut être prescrit chez les patients ayant déjà reçu d'autres médicaments utilisés pour diminuer les taux de triglycérides et ayant continué à suivre un régime pauvre en graisses qui n'ont pas été suffisamment efficaces.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Tryngolza

N'utilisez jamais Tryngolza

- si vous êtes allergique à l'olezarsen ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Tryngolza :

- si vous présentez des troubles hépatiques ou rénaux ;
- si vous avez un taux faible de plaquettes (les plaquettes sont un type de cellules sanguines qui s'agrègent pour permettre la coagulation du sang).

Réactions allergiques

Tryngolza peut provoquer des réactions allergiques graves. Arrêtez d'utiliser Tryngolza et contactez immédiatement votre médecin en cas d'apparition de symptômes de réaction allergique grave (voir rubrique 4).

Enfants et adolescents

Tryngolza ne doit pas être utilisé si vous êtes âgé(e) de moins de 18 ans. L'olezarsen n'a pas été étudié chez les patients âgés de moins de 18 ans et l'effet de ce médicament chez ces patients est inconnu.

Autres médicaments et Tryngolza

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Tryngolza peut être utilisé en association avec d'autres médicaments hypolipémiants, tels que les statines et les fibrates.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

On ne sait pas si ce médicament peut avoir des effets nocifs sur l'enfant à naître. Il est préférable d'éviter d'utiliser Tryngolza si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace.

On ne sait pas si l'olezarsen est excrété dans le lait maternel. On ne sait pas si ce médicament peut avoir un effet sur un nouveau-né/nourrisson allaité. Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter, informez votre médecin ; celui-ci déterminera si vous devez utiliser ce médicament ou allaiter, en fonction de ce qui est préférable pour vous et votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Tryngolza n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 80 mg, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Tryngolza

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Pendant le traitement par Tryngolza, vous devez continuer à suivre le régime à très faible teneur en matières grasses que votre médecin vous a prescrit.

La dose recommandée est de 80 mg une fois par mois, la dose devant être administrée le même jour chaque mois.

Tryngolza doit être injecté sous la peau (administration par voie sous-cutanée) du ventre (abdomen), de la face avant de la cuisse ou de la face arrière du haut du bras. Vous ou votre aidant serez formé(e) à la façon d'utiliser Tryngolza conformément aux instructions présentées à la fin de cette notice. Si vous administrez vous-même ce médicament, vous ne devez l'injecter que sous la peau du ventre ou de la face avant des cuisses. Seul un professionnel de santé ou un aidant peut effectuer l'injection dans la face arrière du haut du bras.

Chaque stylo prérempli unidose de ce médicament délivre une dose de 80 mg dans 0,8 mL de solution. Le stylo ne peut être utilisé qu'une seule fois et doit être éliminé après utilisation.

Avant d'utiliser ce médicament, il est important que vous lisiez, compreniez et suiviez attentivement le mode d'emploi figurant à la fin de cette notice.

N'utilisez pas ce médicament si la solution semble avoir été congelée, est trouble ou contient des particules ; elle doit être limpide et incolore à jaune. Vous pouvez voir des bulles d'air dans la solution, cela est normal.

Ne pas injecter :

- dans une zone de 5 cm du nombril ;
- dans des zones où la peau présente une ecchymose, une sensibilité, une rougeur ou une induration ;
- dans des cicatrices ou une peau lésée.

Si vous avez utilisé plus de Tryngolza que vous n'auriez dû

Si vous avez injecté trop de Tryngolza, contactez immédiatement votre médecin ou pharmacien, ou rendez-vous immédiatement au service des urgences d'un hôpital, même si vous ne présentez aucun symptôme. Vous serez surveillé(e) et recevrez un traitement symptomatique si nécessaire. Emportez l'emballage du médicament ou le stylo.

Si vous oubliez d'utiliser Tryngolza

Si vous avez oublié votre dose de Tryngolza, injectez votre dose suivante dès que possible et poursuivez ensuite vos injections mensuelles. Si vous avez des questions sur votre schéma d'administration, contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Si vous arrêtez d'utiliser Tryngolza

N'arrêtez pas d'utiliser Tryngolza sans en avoir avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

Si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants, contactez immédiatement votre médecin :

- Réactions allergiques (hypersensibilité). Ces réactions peuvent engager le pronostic vital. Les symptômes d'une réaction allergique peuvent comprendre : difficultés à respirer, sensation d'oppression dans la gorge, gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue et/ou de la gorge, rougeur de la peau et frissons.

Autres effets indésirables

Très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

- maux de tête ;
- douleurs, sensibilité ou raideur articulaires (arthralgie) ;
- rougeur (érythème) au site d'injection ;
- vomissements.

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- douleurs musculaires (myalgie) ;
- modification de la couleur de la peau au site d'injection ;
- frissonnement (frissons) ;
- douleur au site d'injection ;
- gonflement au site d'injection.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tryngolza

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette du stylo prérempli après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Tryngolza peut également être conservé dans l'emballage d'origine en dehors du réfrigérateur (à une température ne dépassant pas 30 °C) pendant une durée de 6 semaines au maximum. Si Tryngolza est conservé en dehors du réfrigérateur, notez sur la boîte extérieure la date d'élimination. Le délai entre la sortie du médicament du réfrigérateur et la date d'élimination est de 6 semaines au maximum ; cette date d'élimination doit être notée à l'emplacement prévu à cet effet en cas de conservation à température ambiante ne dépassant pas 30 °C. Si la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo prérempli ou si la date d'élimination figurant sur la boîte est dépassée, n'utilisez pas le stylo et éliminez-le.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Tryngolza

- La substance active est l'olezarsen. Chaque stylo prérempli unidose contient 80 mg d'olezarsen dans 0,8 mL de solution.
- Les autres composants sont : phosphate monosodique (E 339), phosphate disodique (E 339), chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium (E 524), acide chlorhydrique (E 507) (voir « Sodium » à la rubrique 2).

Comment se présente Tryngolza et contenu de l'emballage extérieur

Tryngolza est une solution injectable limpide et incolore à jaune dans un stylo prérempli unidose à usage unique. Chaque stylo prérempli contient 0,8 mL de solution.

Présentation : un stylo prérempli.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

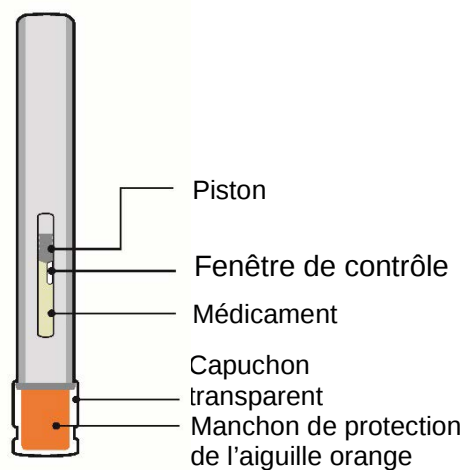
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

MODE D'EMPLOI

Tryngolza est une solution injectable administrée sous la peau à l'aide d'un stylo prérempli unidose à usage unique.

N'utilisez pas Tryngolza avant d'avoir entièrement compris la procédure décrite ci-dessous. Pour toutes questions sur la façon d'utiliser Tryngolza, veuillez contacter votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Stylo prérempli unidose



Autres matériels (non fournis)



Préparation de l'injection de Tryngolza

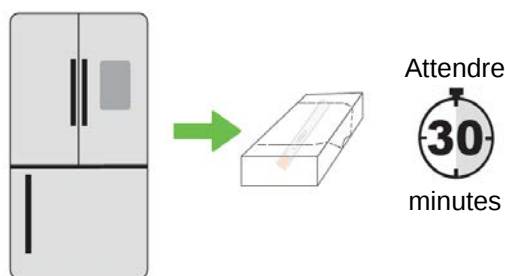
Étape 1 Sortez le stylo du réfrigérateur

a) Sortez le stylo prérempli du réfrigérateur (conservation à une température comprise entre 2 °C et 8 °C).

b) **Conservez le stylo prérempli dans la boîte d'origine** et laissez-le atteindre la température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) pendant 30 minutes avant de procéder à l'injection.

Ne tentez pas d'accélérer le réchauffage à l'aide d'autres sources de chaleur, telles qu'un four à micro-ondes ou de l'eau chaude.

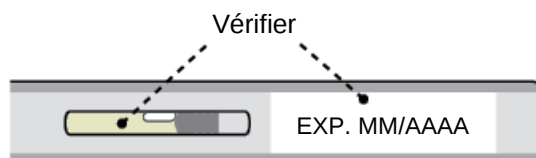
Si vous conservez Tryngolza en dehors du réfrigérateur, notez la date d'élimination sur la boîte extérieure. Le délai entre la sortie du médicament du réfrigérateur et la date d'élimination est de 6 semaines au maximum ; cette date d'élimination doit être notée à l'emplacement prévu à cet effet en cas de conservation à température ambiante ne dépassant pas 30 °C.



Étape 2 Examinez le médicament

a) Vérifiez la date de péremption (« EXP »). N'utilisez pas Tryngolza si la date de péremption (« EXP ») ou si la date d'élimination figurant sur la boîte est dépassée.

b) Examinez le médicament à travers la fenêtre de contrôle. Le médicament doit être un liquide limpide et incolore à jaune. Il ne doit pas contenir de particules. La présence de bulles d'air dans la solution est normale.



N'utilisez pas le stylo prérempli si :

- le capuchon transparent manque ou n'est pas fixé ;
- la date de péremption (« EXP ») ou la date d'élimination est dépassée ;
- le médicament semble avoir été congelé, est trouble ou contient des particules ;
- le stylo prérempli semble endommagé.

Étape 3 Choisissez le site d'injection

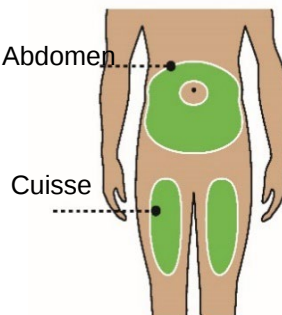
a) Choisissez un site d'injection sur l'abdomen ou la face avant de la cuisse.

b) Seuls les aidants peuvent choisir la face arrière du haut du bras.

N'injectez pas :

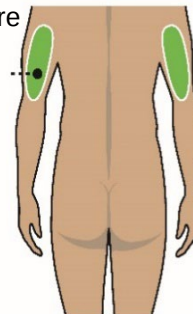
dans une zone de 5 cm du nombril ;
dans des zones où la peau présente une ecchymose, une sensibilité, une rougeur ou une induration ;
dans des cicatrices ou une peau lésée.

Patients et aidants



Aidants uniquement

Face
arrière
du
haut
du
bras



Étape 4 Lavez-vous les mains et nettoyez le site d'injection

a) Lavez-vous les mains à l'eau et au savon.

b) Nettoyez le site d'injection à l'aide d'une lingette imprégnée d'alcool, en effectuant un mouvement circulaire. Laissez sécher à l'air.

Ne touchez pas la zone nettoyée avant d'effectuer l'injection.



Injection de Tryngolza

Étape 5 Retirez et jetez le capuchon transparent

a) Tenez le stylo prérempli par le milieu, le capuchon transparent étant orienté à l'opposé de vous.

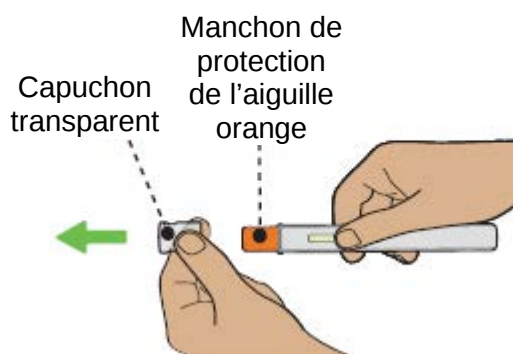
b) Retirez le capuchon en tirant droit. **Ne tordez pas** le capuchon. L'aiguille est située à l'intérieur du manchon de protection orange.

c) Jetez le capuchon transparent à la poubelle ou dans le collecteur d'aiguilles.

Ne retirez le capuchon transparent qu'immédiatement avant d'effectuer l'injection.

Ne remettez pas le capuchon sur le stylo.

Ne poussez pas le manchon de protection de l'aiguille orange contre la main ou contre un doigt.



Étape 6 Commencez l'injection

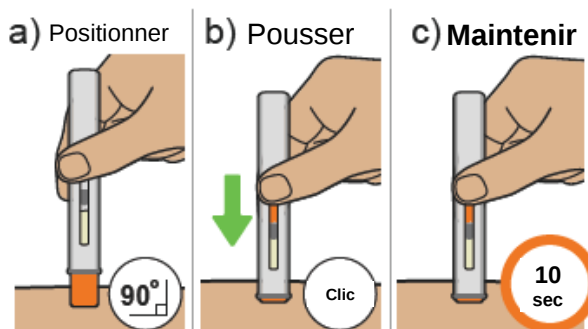
a) Tenez le stylo prérempli d'une main. Positionnez le manchon de protection de l'aiguille orange à un angle de 90° contre votre peau. Assurez-vous de pouvoir voir la fenêtre de contrôle.

b) Appuyez fermement et maintenez le stylo en position verticale contre la peau. Vous entendrez un clic lorsque l'injection commence.

Il est possible que vous entendiez un second clic. Cela est normal. La procédure n'est pas terminée.

c) Maintenez le stylo prérempli contre la peau pendant 10 secondes afin de garantir que la totalité de la dose a été administrée.

Ne déplacez pas le stylo prérempli, ne le tournez pas et n'en modifiez pas l'angle pendant l'injection.



Étape 7 Terminez l'injection

a) Vérifiez que le piston orange est descendu et qu'il est visible en totalité dans la fenêtre de contrôle. Si la totalité du piston orange n'est pas visible dans la fenêtre de contrôle, il est possible que vous n'ayez pas reçu la dose complète.

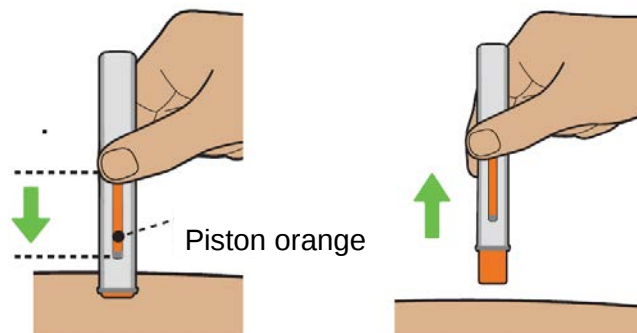
Si cela se produit ou pour toute autre préoccupation, contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

b) Retirez le stylo prérempli en tirant droit. Une fois le stylo retiré de la peau, le manchon de protection de l'aiguille orange se verrouille en place et recouvre l'aiguille.

c) Il peut y avoir un peu de sang ou de liquide au point d'injection. Cela est normal.

Si nécessaire, exercez une pression sur la zone avec un morceau de coton ou une compresse de gaze et posez un petit pansement.

Ne réutilisez pas le stylo prérempli.



Élimination de Tryngolza

Étape 8 Éliminez le stylo prérempli

Immédiatement après utilisation, mettez le stylo prérempli usagé dans le collecteur d'aiguilles.

Ne jetez pas le stylo prérempli avec les ordures ménagères.

Ne réutilisez pas votre collecteur d'aiguilles usagé.

Ne réutilisez pas le stylo prérempli ni le capuchon transparent.

Si vous ne disposez pas d'un collecteur d'aiguilles, vous pouvez utiliser une boîte ordinaire qui soit :

- en plastique résistant,
- munie d'un couvercle hermétique et résistant à la perforation, empêchant la sortie des objets piquants, coupants ou perforants,
- stable en position verticale pendant l'utilisation,
- étanche, et
- étiquetée de manière appropriée pour signaler la présence de déchets dangereux à l'intérieur.

Lorsque votre collecteur d'aiguilles est presque plein, vous devez suivre les recommandations nationales pour son élimination appropriée. Il peut exister des lois nationales concernant les modalités d'élimination des stylos préremplis usagés. Demandez conseil à votre pharmacien ou consultez le site internet de l'autorité de santé nationale (si disponible) pour obtenir des informations détaillées sur les modalités d'élimination des objets piquants, coupants ou perforants dans votre pays.



ANNEXE IV

CONCLUSIONS RELATIVES À LA SIMILITUDE ET LA DÉROGATION PRÉSENTÉES PAR L'AGENCE EUROPÉENNE DES MÉDICAMENTS

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à :

- **Similitude**

Le CHMP est d'avis que Tryngolza est similaire à des médicaments orphelins autorisés au sens de l'article 3 du règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.

- **Dérogation**

Le CHMP considère que conformément à l'article 8 du règlement (CE) n° 141/2000 et à l'article 3 du règlement de la Commission (CE) n° 847/2000, la ou les dérogation(s) stipulée(s) à l'article 8, paragraphe 3, du même règlement est/sont applicable(s), comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation :

le requérant a pu établir dans la demande que le médicament, quoique similaire à Waylivra, est plus sûr, plus efficace ou présente, sous d'autres aspects, une supériorité clinique (telle que définie à l'article 3 du règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission) pour la même indication thérapeutique.