

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tryngolza 80 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

80 mg olezarszent (olezarszen-nátrium formájában) tartalmaz 0,8 ml oldatban, egyadagos előretöltött injekciós tollanként.

Az oldat 100 mg olezarszent tartalmaz (olezarszen-nátrium formájában) milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta, színtelen vagy sárga oldat, pH-ja körülbelül 7,4, ozmolalitása körülbelül 290 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Tryngolza felnőtt betegeknél diéta kiegészítéseként javallott a genetikailag igazolt familiaris chylomicronaemia szindróma (FCS) kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az olezarszen ajánlott adagja 80 mg, havonta egyszer subcutan injekcióban beadva.

Kihagyott adag

Ha egy Tryngolza-adag kimarad, az adagot a lehető leghamarabb be kell adni. Ekkor a havonkénti adagolást a legutóbbi adag beadási dátumától számítva kell folytatni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A 65 éves és idősebb betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban (a becsült glomerulusfiltrációs ráta [eGFR] ≥ 30 és < 90 ml/perc/1,73 m²) szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Az olezarszent nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél, és csak akkor szabad ezeknél a betegeknél alkalmazni, ha a várható klinikai előny meghaladja a kockázatot.

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban (az összbilirubin $\leq$ a normálérték felső határa [ULN] és a glutamát-oxálacetát-transzamináz [GOT] $>$ ULN, vagy az összbilirubin $>1,5 \times$ ULN és bármely GOT esetén) nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont).

Az olezarszent nem vizsgálták közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, és csak akkor szabad ezeknél a betegeknél alkalmazni, ha a várható klinikai előny meghaladja a kockázatot.

Gyermekek és serdülők

A gyógyszer biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek és serdülők esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 5.1 pont).

Az alkalmazás módja

A gyógyszer kizárólag subcutan alkalmazásra szolgál. Nem szabad intramuscularisan beadni.

Minden előretöltött injekciós toll egyszeri használatra szolgál.

A betegeket és/vagy a gondozókat a betegtájékoztató végén található, az alkalmazásra vonatkozó részletes utasításoknak megfelelően be kell tanítani a gyógyszer beadására.

A gyógyszert a hasba vagy a comb elülső részébe kell beadni. A felkar hátsó része is egy lehetséges beadási hely, amennyiben egészségügyi szakember vagy gondozó adja be az injekciót. A gyógyszert nem szabad befecskendezni zúzódásos, érzékeny, vörös vagy megkeményedett bőrbe, hegbe vagy sérült bőrbe; továbbá a köldök környékét is kerülni kell.

Előfordulhat, hogy egyes betegek 6 hónap után sem reagálnak a kezelésre, ilyen esetben az olezarszen-kezelés abbahagyását a gyógyszert felíró orvosnak eseti alapon kell mérlegelnie.

A gyógyszer beadás előtti előkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenységi reakciók

Túlérzékenységi reakciókat (beleértve olyan tüneteket, mint a diffúz erythema és a hidegrázás) jelentettek Tryngolza-val kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). Ha súlyos túlérzékenységi reakció lép fel, azonnal abba kell hagyni a Tryngolza alkalmazását, és megfelelő kezelést kell elkezdeni.

Általános

A forgalomba hozatali engedély kiadásának időpontjában korlátozott mennyiségű biztonságossági adat áll rendelkezésre az olezarszen alkalmazásáról FCS-ben szenvedő betegeknél. Bár a klinikai fejlesztés során nem azonosítottak súlyos kockázatot a thrombocytopenia, illetve a máj- vagy vesetoxicitás kialakulására, ezeket a mellékhatásokat egyes antiszenz oligonukleotidok esetében megfigyelték, így nem zárhatók ki teljesen.

Alkalmazása alacsony vérlemezkeszám esetén

A betegség természetes lefolyásának és progressziójának részeként egyes FCS-ben szenvedő betegek idővel hajlamosak a vérlemezkeszám-ingadozásra. Korlátozott adatok állnak rendelkezésre az olezarszen alkalmazásáról 100 000/mm³-nél alacsonyabb vérlemezkeszámú FCS-betegen esetén.

Ismert hatású segédanyagok

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz 80 mg-os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Kölsönhatás-vizsgálatokat nem végeztek.

In vitro vizsgálatok szerint az olezarszen nem szubsztrátja és nem inhibitora a transzportereknek, nem lép kölsönhatásba a nagymértékben plazmafehérjékhez kötődő gyógyszerekkel, továbbá nem inhibitora és nem induktora a citokróm P450 (CYP) enzimeknek. Az oligonukleotid gyógyszerek, köztük az olezarszen, általában nem szubsztrátjai a CYP enzimeknek. Ezért az olezarszen várhatóan nem okoz transzportereken, plazmafehérje-kötődésen vagy CYP enzimeken keresztül kölsönhatásokat, és az ilyen jellegű kölsönhatások ugyanígy nem érintik az olezarszent.

A Tryngolza más lipidcsökkentő gyógyszerekkel, például sztatinokkal és fibrátokkal együtt is alkalmazható.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az olezarszen terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok.

Állatokkal végzett vizsgálatok nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat reprodukciós toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A Tryngolza alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő terhesség alatt, és a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt.

Szoptatás

Nem áll rendelkezésre információ az olezarszen és metabolitjainak anyatejbe történő kiválasztódásáról, sem az olezarszennek a szoptatott újszülöttre/csecsemőre, illetve a kezelt nők tejtermelésére gyakorolt hatásáról (lásd 5.3 pont).

A nem konjugált antiszenz oligonukleotid (ASO), amely ugyanazzal a nukleotidszekvenciával rendelkezik, de nem tartalmaz N-acetil-galaktóزامint (GalNAc), nagyon alacsony szinten volt jelen a laktáló egerek tejében. Az oligonukleotid alapú készítmények orális biohasznosulása általában gyenge. A gyógyszer gyenge orális biohasznosulása miatt valószínűtlennek tartják, hogy a humán anyatejben jelenlévő alacsony szint klinikailag releváns szintet érjen el a szoptatott újszülöttnél/csecsemőnél.

Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni.

Az olezarszen alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg / halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a gyógyszer emberi termékenységre gyakorolt hatásáról.

Az olezarszen egereknél nem gyakorolt káros hatást a termékenységre (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az olezarszen nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az FCS-ben szenvedő betegek körében az olezarszen-kezelés során leggyakrabban jelentett mellékhatás az injekció beadásának helyén fellépő erythema (17%), a fejfájás (16%), az arthralgia (15%) és a hányás (10%) volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbiakban ismertetett biztonságossági adatok 89 olyan, FCS-ben szenvedő beteg olezarszen-expozíciójára vonatkoznak, akik klinikai vizsgálatok résztvevői voltak, és legalább egy adag olezarszent kaptak. Ezek közül 77 beteg legalább 6 hónapig, 65 beteg pedig legalább 12 hónapig kapott kezelést. Ezeknél a betegeknél a kezelés átlagos időtartama 521 nap (tartomány: 28–1080 nap) volt.

A mellékhatások a MedDRA szervrendszeri kategóriák szerint vannak felsorolva. A mellékhatások gyakoriságának megállapításakor az alábbi konvenciót alkalmazták: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek feltüntetésre.

1. 1: Mellékhatások

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányás	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia	Myalgia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Erythema az injekció helyén	Az injekció beadási helyének elszíneződése Hidegrázás Fájdalom az injekció beadási helyén Duzzanat az injekció beadási helyén

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Túlérzékenység

Az olezarszen alkalmazása során túlérzékenységet figyeltek meg. Súlyos túlérzékenységi reakciókat (köztük olyan tüneteket, mint bronchospasmus, diffúz erythema, arcduzzanat, urticaria, hidegrázás és myalgia) a klinikai vizsgálatok során 2 betegnél figyeltek meg. Mindkét betegnél az esemény akut volt, kezelést igényelt, és a kezelés leállításához vezetett.

Reakciók az injekció beadási helyén

Az injekció beadási helyén reakciók fordultak elő olezarszennel kezelt, FCS-ben szenvedő betegeknél. Ezek a helyi reakciók többnyire enyhék és a következők voltak: az injekció beadási helyén fellépő erythema (17%), elszíneződés (9%), fájdalom (6%) és duzzanat (5%). Ezek az események vagy maguktól elmúlnak, vagy általában tüneti terápiával kezelhetők.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén a betegeket gondosan meg kell figyelni, és szükség szerint szupportív kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Lipidszintet módosító anyagok, Lipidszintet módosító egyéb anyagok, ATC-kód: **még nincs meghatározva**

Hatásmechanizmus

Az olezarszen egy antiszenz oligonukleotid – háromantennás N-acetil-galaktózamin (GalNAc3) konjugátum, amely az apolipoprotein C3 (apoC-III) hírvívő ribonukleinsavának (mRNS) lebomlását okozza: a konjugátum szelektíven kötődik az apoC-III mRNS-hez, a ribonukleáz-H1 (RNase H1) pedig elhasítja azt. Az olezarszen tökéletesen komplementer azzal a 11. kromoszómán (116,833,046 – 116,833,065 pozícióban) található génszakasszal, amely a *Homo sapiens* genom Ensembl 109-es verziója (GRCh38 build) szerint az apoC-III génnek felel meg. Mindez az apoC-III fehérje szérumszintjének specifikus csökkenését eredményezi, ami a plazma trigliceridszintjének csökkenéséhez vezet. A vizsgálati eredmények arra utalnak, hogy az apoC-III szabályozza mind a trigliceridek metabolizmusát, mind a kilomikronok és más trigliceridben gazdag lipoproteinek hepaticus clearance-ét.

Farmakodinámiás hatások

Az olezarszen hatása a lipidparaméterekre

Egy, FCS-ben szenvedő betegek körében végzett III. fázisú klinikai vizsgálatban (Balance vizsgálat) az olezarszen alkalmazása csökkentette az apoC-III, a trigliceridek (TG), a kilomikron-trigliceridek, az apolipoprotein B-48 (apoB-48), az összkoleszterin (TC) és a nem-HDL-koleszterin (non-HDL-C) szintjét. Ezen kívül növelte a HDL-koleszterin (HDL-C), az összapolipoprotein B (apoB) és az LDL-koleszterin (LDL-C) szintjét. Az átlagos LDL-C-szint a normál tartományon belül maradt (azaz <70 mg/dl volt) a betegek 74%-ánál.

Szív-elektrofiziológia

Az olezarszen maximális ajánlott adagjának 1,5-szeresénél nem figyeltek meg klinikailag jelentős korrigált QTc-megnyúlást.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az olezarszen hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, multicentrikus, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban (Balance vizsgálat) értékelték, amelyben 66, FCS-ben szenvedő felnőtt beteg vett részt. A betegeket a különböző gének olyan funkcióvesztéses variánsainak dokumentált jelenléte alapján szűrték és vonták be a vizsgálatba, amelyekről ismert, hogy teljes vagy részleges hiányt okoznak a lipoprotein-lipáz működésében (ez az enzim hidrolizálja szabad zsírsavakká a TG-ben gazdag lipoproteinek által szállított TG-eket). Egy ≥ 4 hetes bevezető szakasz után, amikor a betegeket napi ≤ 20 g zsírtartalmú diétára állították be, véletlenszerűen 1 : 1 arányban besorolták őket az A. (50 mg) vagy a B. (80 mg) kohorszba, és mindegyik kohorszt tovább randomizálták 2 : 1 arányban, hogy hetente subcutan olezarszen vagy placebo injekciót kapjanak egy 53 hetes kezelési szakaszon keresztül.

A vizsgálat fő beválogatási kritériumai a következők voltak: FCS diagnózisa, amelyet az 1-es típusért felelős funkcióvesztéses génmutációk homozigóta, összetett heterozigóta vagy kettős heterozigóta státuszának dokumentálásával igazoltak [érintett gének például: lipoprotein-lipáz (LPL), glikozil-foszfatidil-inozitolhoz rögzített nagy sűrűségű lipoprotein-kötő fehérje-1 (GPIHBP1), apolipoprotein A5 (APOA5), apolipoprotein C2 (APOC2), glicerín-3-foszfát-dehidrogenáz-1 (GPD1) vagy lipáz érési faktor-1 (LMF1)]; pancreatitisszel az anamnézisben vagy anélkül. A pancreatitis az anamnézisben a következőképp volt definiálva: akut pancreatitis feljegyzett diagnózisa vagy akut pancreatitissre utaló súlyos hasi fájdalom miatti kórházi felvétel egyéb diagnózis nélkül a szűrést megelőző 10 éven belül. Azoknak a beválogatható betegeknek a száma, akiknél nem fordult elő pancreatitis, 35%-ban volt korlátozva (azaz a 60 tervezett betegből ≤ 21).

A betegek demográfiai és kiindulási jellemzői általában hasonlóak voltak a három kezelési csoportban. Összesen 66 beteget vontak be. Az átlagéletkor 45 év volt, 38 nő (58%) , 56 fehér bőrű (85%) és 59 (89%) nem spanyol vagy latin származású volt. Az összesen 66 beteg közül 55-nél (83%) az LPL-génben fordult elő funkcióvesztéses mutáció, köztük 40-nél (61%) volt jelen homozigóta LPL-mutáció, és 11 betegnél (17%) voltak jelen egyéb kiváltó APOA5-, GPIHBP1-, LMF1- és APOC2-génvariánsok. A cukorbeteg aránya a beválogatás időpontjában 32% volt a 80 mg-os olezarszen-csoportban és 14% az 50 mg-os olezarszen-csoportban, szemben a placebocsoport 26%-ával. Az összes kezelési csoportban a vizsgálatba bevont betegeket sztatinnal (24%), omega-3 zsírsavakkal (38%), fibráttal (46%) vagy egyéb lipidcsökkentő terápiával (9%) kezelték a vizsgálatba való belépéskor. A lipidcsökkentő terápiában részesülő betegeknek stabil dózist kellett kapniuk legalább 4 hétig a szűrés előtt, és a vizsgálat során végig stabil terápián kellett maradniuk. Ezenkívül minden betegnek be kellett tartania az előírt étrendet a vizsgálat teljes időtartama alatt. Az összes beteg hetvenegy százalékának (71%) volt dokumentált akut pancreatitise az elmúlt 10 évben. Az átlagos éhgyomri TG-szint (szórás [SD]) a kiinduláskor 2629,5 (1315,45) mg/dl volt.

Az olezarszen a trigliceridszintek statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte a 80 mg-os csoportban a placebohoz képest az elsődleges hatásossági végpontban, amelynek meghatározása: az éhgyomri trigliceridek százalékos változása a kiindulási értéktől a 6. hónapig (a 23., 25. és 27. hét átlaga), lásd az alábbi 2. táblázatot. Az olezarszen 50 mg nem jóváhagyott adagolási rend az FCS kezelésére, így a további elemzések nincsenek feltüntetve.

2. 2: Átlagos kiindulási érték (BL) és a legkisebb négyzetek szerinti átlagos százalékos (%) változás a kiindulási értékhez képest a lipid-/lipoprotein-paraméterekben FCS-ben szenvedő betegeknél a 6. és 12. hónapban (Balance vizsgálat)

Paraméter (mg/dl)	Olezarszen 80 mg N = 22			Placebo N = 23			Olezarszen 80 mg vs. placebo	
	Ki- indulási érték	% -os változás a 6. hó- napban	% -os változás a 12. hó- napban	Ki- indu- lási érték	% -os változás a 6. hó- napban	% -os változás a 12. hó- napban	Kezelési különbség (95%-os CI)	
							a 6. hónapban	a 12. hónapban
Tri- gliceridek	2613,1	-32	-39	2595,7	+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)
Nem- HDL-C	262,9	-19	-28	271,3	+5	+12	-24,2† (-40,5; +7,9)	-39,7† (-63,1; -16,3)

Rövidítések: apoB-48 = apolipoprotein B-48; apoC-III = apolipoprotein CIII; N = betegek száma;
CI = konfidenciaintervallum.

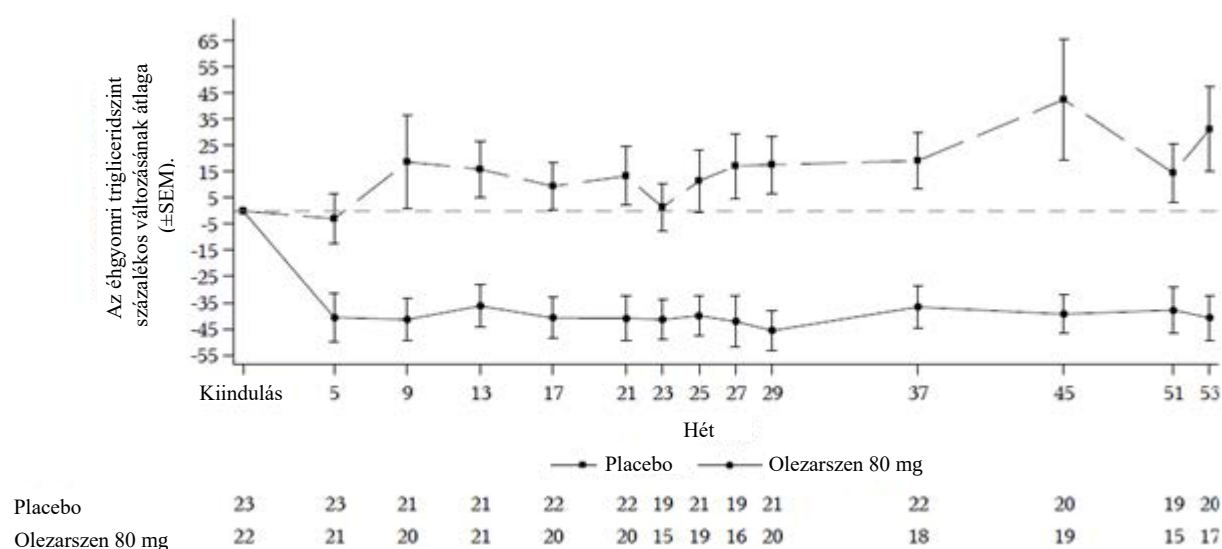
Megjegyzés: Az elemzések eredményei kovarianciaanalízis-moddellen alapultak; fix hatások: a kezelés, a két randomizációs rétegzési faktor, a szűrést megelőző 10 éven belül pancreatitis az anamnézisben (igen vs. nem), és a nem konjugált ASO-val végzett korábbi kezelés (igen vs. nem); kovariáns: a log-transzformált kiindulási érték. A hiányzó adatokat placebokimosási imputációval imputálták. A kezelési különbségek 95%-os CI-jét robusztus varianciabecslő segítségével számították ki.

* Elérte a statisztikai szignifikanciát (p-érték <0,05).

† Elérte a nominális szignifikanciát (p-érték <0,05).

A 80 mg olezarszennel kezelt csoportban nominálisan szignifikáns volt a TG-szint placebóval korrigált százalékos változása a kiindulási értékhez képest a 12. hónapban (2. táblázat). Az olezarszen 80 mg-os adagjának 4 hetente történő beadását követően az éhomi apoC-III-szint csökkenését figyelték meg az első értékeléskor (5. hét). A placebóval korrigált százalékos változás a kiindulási értékhez képest -57%, -69%, -74% és -81% volt az 1., 3., 6. és 12. hónapban. A 80 mg olezarszennel kezelt csoportban az apoB-48- és a nem-HDL-C szint csökkenését mutatták ki a 6. hónapban, ami a 12. hónapban is fennmaradt. A TG-szint átlagos százalékos változása a kiindulási értékhez képest az idő múlásával konzisztens csökkenő hatást mutatott a 12 hónapos kezelési időszak alatt (1. ábra).

1. 1: Az éhgyomri trigliceridszint százalékos változása az idő múlásával (Balance vizsgálat)



A 12 hónapos kezelési időszak alatt a pancreatitis numerikus incidenciája a 80 mg olezarszennel kezelt betegeknek kisebb volt, mint a placebót kapó betegeknek (1 betegnek 1 minősített akut pancreatitis fordult elő a 80 mg olezarszen-csoportban, míg 7 betegnek 11 esemény a placebocsoportban). Az első pancreatitis eseményig eltelt idő hosszabb volt a 80 mg olezarszen-csoportban (357 nap) a placebohoz képest (9 nap). Az átlagos pancreatitis-eseményarány 4,37 esemény/100 betegév volt a teljes olezarszen-csoportban (80 mg-os és 50 mg-os csoport), szemben a placebocsoportban észlelt 36,31 esemény/100 betegév értékkel. A pancreatitis-esemény átlagos arányszám hányadosa a teljes olezarszen-csoport és a placebocsoport esetében 0,12 volt (95%-os CI: 0,022; 0,656).

Idősek

A klinikai vizsgálatok során 111 olezarszennel kezelt beteg (38%) volt 65 éves vagy idősebb. Nem figyeltek meg általános különbséget a biztonságosság és a hatásosság tekintetében ezeknél a betegeknek és a fiatalabb felnőtt betegeknek.

Immunogenitás

A Balance-vizsgálatban, ahol a kezelés időtartama legfeljebb 53 hét volt, nagyon gyakran mutattak ki gyógyszerellenes antitesteket (ADA), és az olezarszennel kezelt 43 betegből 18-nál (42%) a kezeléssel összefüggő ADA-k alakultak ki. Nem figyeltek meg arra utaló bizonyítékot, hogy az ADA-k befolyásolnák a farmakodinámiát, a biztonságosságot vagy a hatásosságot; az adatok azonban korlátozottak.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az olezarszen vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően FCS kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az olezarszen farmakokinetikai (PK) tulajdonságait egyszeri és többszöri dózis (hetente egyszer és 4 hetente egyszer) subcutan beadása után értékelték egészséges alanyoknál, illetve többszöri dózis (4 hetente egyszer) beadása után FCS-ben szenvedő betegeknek.

Az olezarszen maximális koncentrációja (C_{max}) és a koncentráció–idő görbe alatti terület (AUC) a dózisaránynál valamivel nagyobb növekedést mutatott egyszeri 10-120 mg dózis (azaz az ajánlott adag 0,13-1,5-szerese) subcutan adagolását követően egészséges önkénteseknél.

A dinamikus egyensúlyi állapotú C_{max} és az AUC (AUC_{τ}) populációs becslött értéke (átlag $\pm$ SD) két adagolás között 883 ± 662 ng/ml, illetve 7440 ± 3880 ng*óra/ml volt, 80 mg-os havi dózist követően FCS-betegeknek. Ismétlődő adagolás után (4 hetente egyszer) nem figyelték meg az olezarszen C_{max} és AUC akkumulációját.

Felszívódás

Subcutan beadást követően az olezarszen gyorsan felszívódik, a maximális plazmakoncentráció eléréséhez szükséges idő körülbelül 2 óra az adagolás után, populációs becslések alapján.

Eloszlás

Az olezarszen várhatóan elsősorban a májban és a vese cortexében oszlik el subcutan adagolást követően. Az olezarszen kötődik az emberi plazmafehérjékhez (>99%) *in vitro*. A populációs becslött centrális eloszlási térfogat 91,9 liter, a látszólagos perifériás eloszlási térfogat pedig 2960 liter.

Biotranszformáció

Az olezarszen nem szubsztrátja a CYP-metabolizmusnak, endo- és exonukleázok metabolizálják változó méretű rövid oligonukleotid fragmensekké.

Elimináció

A terminális eliminációs felezési idő körülbelül 4 hét.

A vizelettel ürített átlagos változatlan ASO-mennyiség kevesebb volt, mint a beadott dózis 1%-a – 24 órán belül.

Immunogenitás

Az ADA-k megfigyelt incidenciája nagymértékben függ a vizsgálat érzékenységétől és specifitásától. A Balance vizsgálatban az ADA-k jelenléte nem befolyásolta az olezarszen plazma- C_{max} értékét, de növelte a mélyponti koncentrációt (C_{trough}).

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Nem végeztek hivatalos klinikai vizsgálatot arra vonatkozóan, hogy a vesekárosodás milyen hatást gyakorol az olezarszen farmakokinetikájára. Egy populációs farmakokinetikai és farmakodinámiás elemzés nem mutatott ki klinikailag jelentős különbséget az olezarszen farmakokinetikájában vagy farmakodinamikájában enyhe és közepesen súlyos vesekárosodás ($eGFR \geq 30$ és < 90 ml/perc/1,73 m²) adatai alapján.

Az olezarszent nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél.

Májkárosodás

Nem végeztek hivatalos klinikai vizsgálatot arra vonatkozóan, hogy a májkárosodás milyen hatást gyakorol az olezarszen farmakokinetikájára. Egy populációs farmakokinetikai és farmakodinámiás elemzés nem mutatott ki klinikailag jelentős különbséget az olezarszen farmakokinetikájában vagy farmakodinamikájában enyhe májkárosodás (összbilirubin $\leq$ ULN és GOT $>$ ULN; vagy összbilirubin > 1 - $1,5 \times$ ULN és bármely GOT) adatai alapján.

Az olezarszent nem vizsgálták közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Kor, nem, testtömeg és rassz

A populációs farmakokinetikai és farmakodinámiás elemzés alapján a testtömeg (tartomány: 45–131 kg), a nem és a rassz nincs klinikailag jelentős hatással az olezarszen-expozícióra vagy az apoC-III- és a trigliceridszint csökkenésére egyensúlyi állapotban.

Nem figyeltek meg általános különbséget a farmakokinetikában a felnőtt és az idős (65 éves és idősebb) betegek között.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az olezarszen nem konjugált formájával, a volanezorszennel végzett állatkísérletek során a rendelkezésre álló adatok azt mutatták, hogy a volanezorszen nagyon kis mennyiségben választódik ki az anyatejbe. A volanezorszen gyenge orális biohasznosulása miatt valószínűtlennek tartják, hogy ez az alacsony, tejben mért koncentráció a szoptatásból származó szisztémás expozícióhoz vezetne.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát (E339)
dinátrium-hidrogén-foszfát (E339)
nátrium-klorid
injekcióhoz való víz
nátrium-hidroxid (a pH beállításához) (E524)
sósav (a pH beállításához) (E507)

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A Tryngolza hűtőszekrényből kivéve (legfeljebb 30 °C-on) legfeljebb 6 héten át tárolható az eredeti csomagolásban. Ha nem használják fel 6 héten belül, a gyógyszert meg kell semmisíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,8 ml oldatos injekció rozsdamentes acél tűvel, merev tűvédővel és szilikonos klórbutil elasztomer dugattyúval ellátott (I. típusú üveg) fecskendőben. A fecskendőt egy eldobható, egyadagos előretöltött injekciós toll tartalmazza.

Kiszerelés: egy darab előretöltött injekciós toll.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az egyadagos előretöltött injekciós tollat legalább 30 perccel a használat előtt ki kell venni a hűtőszekrényből (2 °C és 8 °C közötti hőmérsékletről), hogy az injekció szobahőmérsékletűre (legfeljebb 30°C-ra) melegedjen a beadás előtt. Más melegítési módszereket (pl. forró vizet vagy mikrohullámú sütőt) nem szabad használni.

A gyógyszert beadás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell. Az oldatnak tiszta, színtelen vagy sárga folyadéknak kell lennie. Normális jelenség, ha légbuborékok láthatók az oldatban. Ha az oldat zavaros, vagy látható részecskéket tartalmaz, az injekciós toll tartalmát tilos beadni, és a gyógyszert vissza kell vinni a gyógyszertárba. Ne használja fel, ha az oldat fagyosnak tűnik.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1969/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

II. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – EGY DARABOS CSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tryngolza 80 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
olezarszen

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg olezarszent (olezarszen-nátrium formájában) tartalmaz 0,8 ml oldatban, egyadagos előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid, injekcióhoz való víz, sósav és nátrium-hidroxid. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció.

1 db előretöltött injekciós toll

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Egyszer használatos

Subcutan alkalmazásra

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Itt nyissa fel

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C-on).

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Megsemmisítés dátuma (lejárati idő legfeljebb 30°C-on történő tárolás esetén): ____/____/____

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1969/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Tryngolza

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Tryngolza 80 mg injekció
olezarszen
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,8 ml (1 adag)

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Tryngolza 80 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban olezarszen

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tryngolza és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tryngolza alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Tryngolza-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tryngolza-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tryngolza és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tryngolza egy olyan gyógyszer, amely megváltoztatja a szervezet zsírbontásának módját (úgynevezett lipidszökkentő gyógyszer). Hatóanyaga az olezarszen.

A Tryngolza-t étrendi korlátozásokkal együtt alkalmazzák a 18 éves és idősebb felnőtteknél előforduló betegségek, az úgynevezett familiáris kilomikronémia szindróma (FCS) kezelésére. Az FCS egy örökletes betegség, amely a vérben a triglicerideknek nevezett zsírok rendellenesen magas szintjét okozza. Ez hasnyálmirigy-gyulladáshoz vezethet, ami súlyos fájdalmat és a hasnyálmirigy tartós károsodását okozhatja, továbbá életveszélyes is lehet.

Az olezarszen úgy fejti ki hatását, hogy blokkolja a trigliceridek eltávolítását lassító molekula termelődését. Ezáltal segít csökkenteni a trigliceridek szintjét a vérben, így segíthet csökkenteni az akut hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) előfordulását.

Csak akkor kaphat Tryngolza-t, ha genetikai vizsgálat igazolta, hogy Ön familiáris kilomikronémia szindrómában (FCS) szenved.

A Tryngolza beadható azután, hogy Ön már kapott más, a vér trigliceridszintjének csökkentésére alkalmazott gyógyszereket, és betartotta az alacsony zsírtartalmú diétát – anélkül, hogy mindez jelentős hatást ért volna el.

2. Tudnivalók a Tryngolza alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Tryngolza-t:

- ha allergiás az olezarszenre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tryngolza alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbi egészségi problémák bármelyike fennáll Önnél:

- Bármilyen vesebetegség vagy májbetegség.
- Alacsony vérlemezkeszám a vérben. A vérlemezkek egyfajta vérsejtek, amelyek összetapadva segítik a vérárvadást.

Allergiás reakciók

A Tryngolza súlyos allergiás reakciókat okozhat. Hagyja abba a Tryngolza alkalmazását, és azonnal forduljon orvosához, ha súlyos allergiás reakció tünetei jelentkeznek (lásd 4. pont).

Gyermekek és serdülők

Ne alkalmazza a Tryngolza-t, ha Ön 18 évesnél fiatalabb. Az olezarszent nem vizsgálták 18 év alatti betegek körében, és nem ismert, hogy ez a gyógyszer milyen hatással lenne rájuk.

Egyéb gyógyszerek és a Tryngolza

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. A Tryngolza más lipidcsökkentő gyógyszerekkel, például sztatinokkal és fibrátokkal együtt is alkalmazható.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Nem ismert, hogy ez a gyógyszer károsíthatja-e a magzatot. Terhesség, terhesség gyanúja vagy terhesség tervezése esetén a Tryngolza alkalmazását lehetőleg kerülni kell. A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Nem ismert, hogy az olezarszen átjut-e az anyatejbe. Nem ismert, hogy ez a gyógyszer hatással van-e a szoptatott újszülöttre/csecsemőre. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha szoptat vagy szoptatást tervez. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy szedje-e Ön ezt a gyógyszert, vagy szoptasson, annak megfelelően, mi a legjobb Önnek és gyermekének.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tryngolza nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz 80 mg-os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Tryngolza-t?

A gyógyszert mindig kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Tryngolza-kezelés alatt folytatnia kell az orvosa által javasolt szigorúan zsírszegény diétát.

Az ajánlott adag 80 mg havonta egyszer, az adagot minden hónapban ugyanazon a napon kell beadni.

A Tryngolza-t a bőr alá kell beadni (szubkután beadás) a has területén, a comb elülső részébe, vagy a felkar hátsó részébe. Önt vagy gondozóját betanítják a Tryngolza alkalmazására a betegtájékoztató végén található utasításoknak megfelelően. Ha Ön adja be magának ezt a gyógyszert, az injekciót csak a hastájék vagy a comb elülső részének a bőre alá adhatja be. A felkar hátsó részébe csak egészségügyi szakember vagy gondozó adhat be injekciót.

A gyógyszer egy 80 mg-os adagot tartalmaz 0,8 ml oldatban, egyadagos előretöltött injekciós tollanként. A toll csak egyszer használható, és használat után meg kell semmisíteni.

A gyógyszer alkalmazása előtt fontos, hogy elolvassa, megértse és szigorúan kövesse a jelen betegtájékoztató végén található használati utasítást.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldat fagyosnak tűnik, zavaros, vagy látható részecskéket tartalmaz. Az oldatnak tiszta, színtelen vagy sárga folyadéknak kell lennie. Előfordulhat, hogy légbuborékok vannak az oldatban, ez normális jelenség.

Ne adja be az injekciót:

- a köldöktől mért 5 cm-es távolságon belül.
- zúzódásos, érzékeny, vörös vagy megkeményedett bőrbe.
- heges vagy sérült bőrbe.

Ha az előírtnál több Tryngolza-t alkalmazott

Ha túl sok Tryngolza-t adott be, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez, vagy menjen a kórház sürgősségi osztályára, még akkor is, ha nincsenek tünetei. Állapotát megfigyelés alatt tartják majd, és szükség esetén támogató ellátásban is részesül. Hozza magával a gyógyszer dobozát vagy az injekciós tollat.

Ha elfelejtette alkalmazni a Tryngolza-t

Ha kihagyott egy Tryngolza-adagot, a lehető leghamarabb adja be a következő adagot, majd attól kezdve folytassa havonként az injekció beadását. Ha kérdése van az adagolási renddel kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

Ha idő előtt abbahagyja a Tryngolza alkalmazását

Ne hagyja abba a Tryngolza alkalmazását, hacsak nem beszélte meg ezt kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

Ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli, azonnal forduljon kezelőorvosához:

- allergiás (túlérzékenységi) reakciók. Ezek életveszélyesek is lehetnek. Az allergiás reakció tünetei közé tartozik a légzési nehézség, a torok összeszorulása, az arc, az ajkak, a száj, a nyelv és/vagy a torok duzzanata, bőrpír és hidegrázás.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- Fejfájás
- Fájdalom, sajgás vagy merevség az ízületekben (artralgia)
- Bőrpír (eritéma) az injekció beadásának helyén
- Hányás

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Izomfájdalom (mialgia)
- A bőr színének megváltozása az injekció beadásának helyén
- Reszketés (hidegrázás)
- Fájdalom az injekció beadásának helyén
- Duzzanat az injekció beadásának helyén

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tryngolza-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az előretöltött injekciós toll címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C-on) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A Tryngolza az eredeti csomagolásban hűtőszekrényen kívül (legfeljebb 30 °C-on) is tárolható. Ha a Tryngolza-t nem hűtőszekrényben tárolja, írja rá a megsemmisítés dátumát a dobozra. A legfeljebb 30 °C-on történő tárolásra vonatkozó megsemmisítés dátuma a gyógyszer hűtőszekrényből való kivételétől számított legfeljebb 6 hét, és ezt a megjelölt helyen fel kell tüntetni. Ha lejárt az előretöltött injekciós toll címkéjén levő lejárati dátum vagy a dobozon található megsemmisítési dátum, ne használja az előretöltött injekciós tollat, hanem gondoskodjon annak megsemmisítéséről.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tryngolza?

- A készítmény hatóanyaga az olezarszen. 80 mg olezarszent tartalmaz 0,8 ml oldatban, egyadagos előretöltött injekciós tollanként.
- Egyéb összetevők: nátrium-dihidrogén-foszfát (E339), dinátrium-hidrogén-foszfát (E339), nátrium-klorid, injekcióhoz való víz, nátrium-hidroxid (E524), sósav (E507) (lásd még 2. pont „Nátrium”).

Milyen a Tryngolza külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tryngolza tiszta, színtelen vagy sárga oldatos injekció eldobható, egyadagos előretöltött injekciós tollban. Egy előretöltött injekciós toll 0,8 ml oldatot tartalmaz.

A kiszerelés egy darab előretöltött injekciós tollat tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

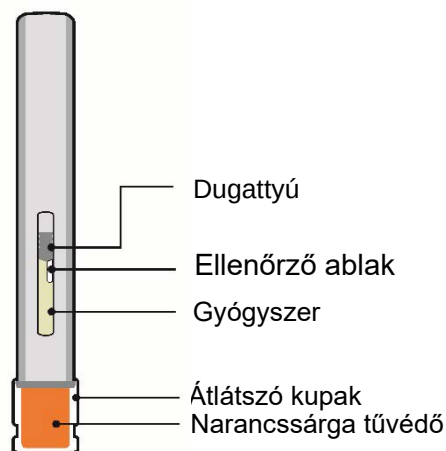
Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

A Tryngolza a bőr alá adandó injekció, eldobható, egyadagos előretöltött injekciós tollban. Ne alkalmazza a Tryngolza-t, amíg teljesen meg nem értette az alábbiakban leírt folyamatot. Ha bármilyen kérdése van a Tryngolza alkalmazásával kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző szakemberhez.

Egyadagos előretöltött injekciós toll



Egyéb kellékek (a csomagolás nem tartalmazza)



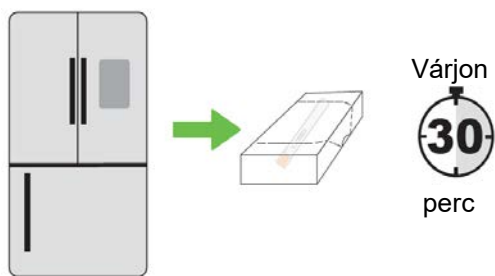
Előkészületek a Tryngolza injekció beadásához

b. lépés: Vegye ki a hűtőszekrényből

- b) Vegye ki az előretöltött injekciós tollat a hűtőszekrényből (2°C – 8°C).

b) Ne vegye ki az előretöltött injekciós tollat az eredeti dobozából. 30 percig hagyja az előretöltött injekciós tollat szobahőmérsékletre (legfeljebb 30 °C-ra) melegedni az injekció beadása előtt.

Ne próbálja meg felgyorsítani a felmelegedési folyamatot más hőforrással, például mikrohullámú sütővel vagy forró vízzel.



Ha a Tryngolza-t a hűtőszekrényen kívül tárolja, írja rá a dobozon lévő megjelölt helyre a megsemmisítés dátumát. A megsemmisítés dátuma legfeljebb 6 hét lehet a gyógyszer hűtőszekrényből való kivételétől számítva, és ezt a legfeljebb 30 °C-on történő tárolásra vonatkozó jelzett helyen fel kell tüntetni a dobozon.

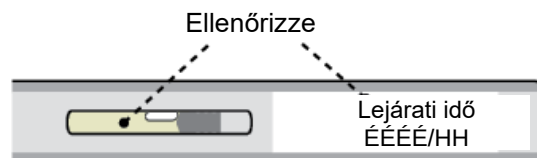
2. lépés Vizsgálja meg a gyógyszert

- b) Ellenőrizze a lejárat dátumot (EXP). Ne alkalmazza a Tryngolza-t, ha a dobozon feltüntetett EXP dátum vagy a megsemmisítési dátum szerint a gyógyszer lejárt.

b) Ellenőrizze a gyógyszert az ellenőrző ablakon keresztül. Az oldatnak tiszta, színtelen vagy sárga folyadéknak kell lennie. Nem lehetnek benne látható részecskék. Normális jelenség, ha légbuborékok vannak az oldatban.

Ne használja az előretöltött injekciós tollat:

- ha az átlátszó kupak hiányzik vagy nincs rögzítve.
- a lejárat (EXP) dátumon vagy a megsemmisítési dátumon túl.



- ha a gyógyszer fagyosnak, zavarosnak tűnik, vagy látható részecskéket tartalmaz.
- ha az előretöltött injekciós toll sérültnek tűnik.

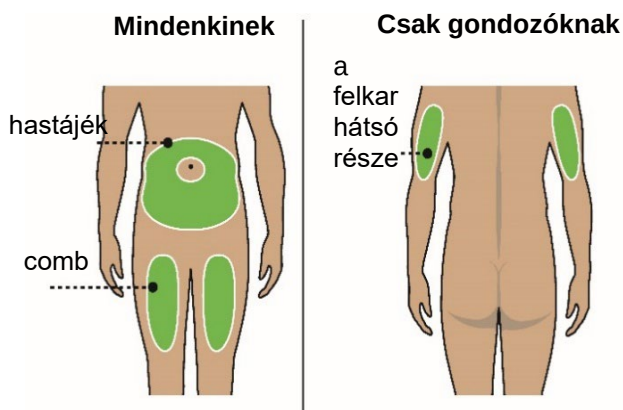
3. lépés Válassza ki az injekció beadásának helyét

- b) Válassza ki az injekció beadásának helyét a hastájékon vagy a comb elülső részén.

- b) Csak gondozók választhatják a felkar hátsó részét.

Ne adja be az injekciót:

- a köldöktől mért 5 cm-es távolságon belül.
- zúzódásos, érzékeny, vörös vagy megkeményedett bőrbe.
- heges vagy sérült bőrbe.

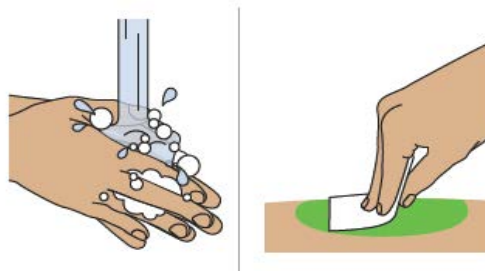


4. lépés Mosson kezet, és tisztítsa meg az injekció beadásának helyét

Az injekciót alkalmazni készülő személy:

- b) Mosson kezet szappannal és vízzel.

- b) Tisztítsa meg az injekció beadásának helyét alkoholos törlőkendővel, körkörös mozdulatokkal. Hagyja a bőrt levegőn megszáradni.



Ne érintse meg a megtisztított bőrfelületet az injekció beadása előtt.

A Tryngolza injekció beadása

5. lépés Távolítsa el és dobja ki az átlátszó kupakot

- b) Tartsa az előretöltött injekciós tollat a közepénél fogva úgy, hogy az átlátszó kupak Önnel ellentétes irányba nézzen.

b) Távolítsa el az átlátszó kupakot egyenesen lehúzával. **Ne** próbálja lecsavarni. A túl a narancssárga tűvédő belsejében található.

c) Dobja ki az átlátszó kupakot a szemetesbe vagy a szűrőbiztos hulladéktárolóba.

Csak közvetlenül az injekció beadása előtt távolítsa el az átlátszó kupakot.

Ne tegye vissza a kupakot az előretöltött injekciós tollra.

Ne nyomja a narancssárga tűvédőt a kezéhez vagy az ujjához.



6. lépés: Kezdje el az injekció beadását

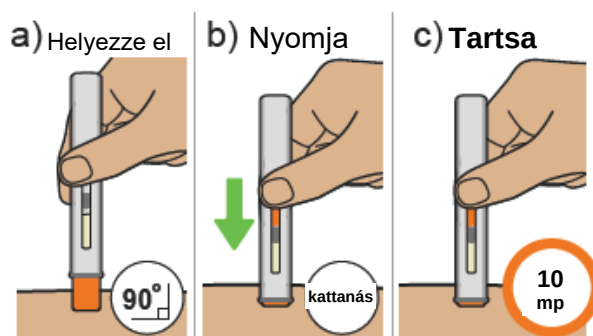
a) Tartsa az előretöltött injekciós tollat az egyik kezében. Helyezze a narancssárga tűvédőt 90 fokos szögben a bőréhez. Győződjön meg róla, hogy látja az ellenőrző ablakot.

b) Nyomja erősen az előretöltött injekciós tollat egyenesen a bőrhöz és tartsa a bőrön. Az injekció beadásának kezdetén kattanást fog hallani.

Második kattanást is hallhat: ez normális jelenség. A beadás még nem fejeződött be.

c) Tartsa az előretöltött injekciós tollat a bőrön 10 másodpercig, hogy biztosan beadja a teljes adagot.

Ne mozgassa, ne fordítsa el, és ne változtassa meg az előretöltött injekciós toll szögét az injekció beadása közben.



7. lépés: Fejezze be az injekció beadását

a) Ellenőrizze, hogy a narancssárga dugattyúrúd annyit mozdult-e lefelé, hogy teljesen kitöltsi az ellenőrző ablakot. Ha a narancssárga dugattyúrúd nem tölti ki az ellenőrző ablakot, előfordulhat, hogy Ön nem kapta meg a teljes adagot.

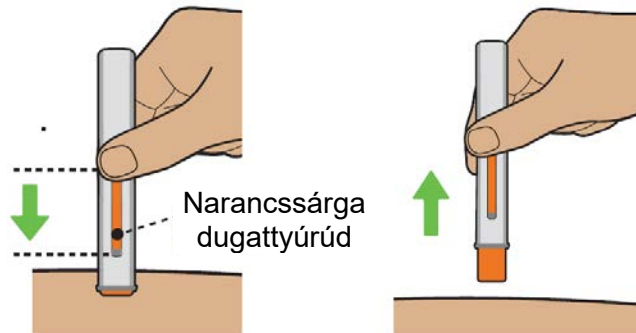
Ha ez megtörténik, vagy ha egyéb aggályai vannak, forduljon a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

b) Egyenesen felfelé emelje el a bőrről az előretöltött injekciós tollat. A bőrről való eltávolítás után a narancssárga tűvédő a helyére rögzül, és lefedi a tűt.

c) Kis mennyiségű vér vagy folyadék lehet az injekció beadásának helyén. Ez normális jelenség.

Ha szükséges, nyomjon egy vattakorongot vagy gézt a területre, és helyezzen fel egy kisebb kötszert.

Ne használja újra az előretöltött injekciós tollat.



A Tryngolza injekció megsemmisítése

8. lépés Dobja el az előretöltött tollat

Használat után azonnal tegye a használt előretöltött injekciós tollat egy szűrőbiztos hulladéktárolóba.

Ne dobja ki az előretöltött injekciós tollat a háztartási hulladékba.

Ne hasznosítsa újra a szűrőbiztos hulladéktárolót.

Ne használja újra az előretöltött injekciós tollat vagy az átlátszó kupakot.

Ha nincs szűrőbiztos hulladéktárolója, használhat egy háztartási edényt, amely:

- vastag, erős műanyagból készült,
- szorosan záródó, szűrőbiztos fedéllel zárható oly módon, hogy a hegyes eszközök ne eshessenek ki belőle,
- használat közben függőleges és stabil,
- szivárgásálló, és
- megfelelően fel van címkézve, hogy figyelmeztessen az edényben lévő veszélyes hulladékra.



Amikor az Ön szűrőbiztos hulladéktároló edénye majdnem megtelt, követnie kell a szűrőbiztos hulladéktároló megfelelő megsemmisítésével kapcsolatos helyi közösségi irányelveket.

Előfordulhat, hogy helyi törvények szabályozzák, hogyan kell megsemmisíteni a használt előretöltött injekciós tollakat. Kérdezze meg gyógyszerészét, vagy látogasson el a helyi közegészségügyi weboldalra (ahol elérhető), hogy további részleteket tudjon meg arról, hogyan kell a hegyes eszközöket a tározózkodási helyén megsemmisíteni.

IV. MELLÉKLET

AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL A HASONLÓSÁGGAL ÉS A DEROGÁCIÓVAL KAPCSOLATBAN ELŐADOTT KÖVETKEZTETÉSEK

Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:

- **Hasonlóság**

A CHMP véleménye szerint a Tryngolza hasonló a ritka betegségek engedélyezett gyógyszereihez a 847/2000/EK bizottsági rendelet 3. cikke alapján, ahogy azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.

- **Derogáció**

A CHMP véleménye szerint a 141/2000/EK rendelet 8. cikke és a 847/2000/EK bizottsági rendelet 3. cikke értelmében a hivatkozott rendelet 8. cikkének (3) bekezdésében foglalt, alábbi derogáció alkalmazandó, ahogy azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti:

a kérelmező a kérelemben igazolni tudja, hogy bár a gyógyszer hasonló a Waylivra-hoz, azonos terápiás javallatban annál biztonságosabb, hatékonyabb vagy klinikailag kedvezőbb hatású (superior) (a 847/2000/EK bizottsági rendelet 3. cikkében foglalt meghatározás szerint).