

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tryngolza 80 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita monodose contiene 80 mg di olezarsen (come olezarsen sodico) in 0,8 mL di soluzione.

Ogni mL contiene 100 mg di olezarsen (come olezarsen sodico).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida, da incolore a gialla, con pH di circa 7,4 e osmolalità di circa 290 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tryngolza è indicato in aggiunta alla dieta in pazienti adulti per il trattamento della sindrome da chilomicronemia familiare (*familial chylomicronemia syndrome, FCS*) confermata geneticamente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di olezarsen è 80 mg somministrati come iniezione sottocutanea una volta al mese.

Dose saltata

Se una dose viene saltata, Tryngolza deve essere somministrato non appena possibile. La somministrazione a intervalli mensili deve essere ripresa a partire dalla dose più recente somministrata.

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

Non è richiesto un adeguamento della dose nei pazienti di età ≥ 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario un adeguamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] da ≥ 30 a < 90 mL/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 5.2).

Olezarsen non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa o malattia renale allo stadio terminale e in tali pazienti deve essere usato solo se il beneficio clinico previsto supera il rischio.

Compromissione epatica

Non è richiesto un adeguamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale \leq limite superiore della norma [ULN] e aspartato aminotransferasi [AST] $>$ ULN o bilirubina totale da > 1 a 1,5 volte l'ULN con qualsiasi livello di AST) (vedere paragrafo 5.2).

Olezarsen non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata o severa e in tali pazienti deve essere usato solo se il beneficio clinico previsto supera il rischio.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di questo medicinale nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Questo medicinale è destinato esclusivamente all'uso sottocutaneo. Non deve essere somministrato per via intramuscolare.

Ciascuna penna preriempita è esclusivamente monouso.

I pazienti e/o i caregiver devono ricevere istruzioni sulla somministrazione di questo medicinale, in accordo con le esaustive istruzioni per l'uso fornite al termine del foglio illustrativo.

Questo medicinale deve essere somministrato nell'addome o nella parte anteriore della coscia. Come sede di iniezione può essere utilizzata anche la parte posteriore del braccio, se l'iniezione è eseguita da un operatore sanitario o caregiver. Non deve essere iniettato in zone cutanee che presentano lividura, indolenzimento, arrossamento o indurimento, nelle cicatrici o nella cute danneggiata; l'area intorno all'ombelico deve essere evitata.

È possibile che alcuni pazienti non rispondano al trattamento dopo 6 mesi; in tale caso, il medico prescrittore deve considerare l'interruzione di olezarsen su base individuale.

Per le istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni da ipersensibilità

Reazioni da ipersensibilità (inclusi sintomi di eritema diffuso e brividi) sono state segnalate in pazienti trattati con Tryngolza (vedere paragrafo 4.8). Se si verifica una reazione da ipersensibilità grave, Tryngolza deve essere interrotto immediatamente e deve essere istituita una terapia appropriata.

Aspetti generali

Al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio esistono dati di sicurezza limitati per l'uso di olezarsen in pazienti con FCS. Sebbene durante lo sviluppo clinico non siano stati identificati rischi gravi di trombocitopenia, epatotossicità o tossicità renale, queste reazioni avverse sono state osservate con alcuni oligonucleotidi antisense e non possono essere completamente escluse.

Uso in pazienti con bassa conta piastrinica

Alcuni pazienti con FCS sono suscettibili di una variabilità della conta piastrinica nel tempo, nell'ambito del decorso naturale e della progressione di malattia. Sono disponibili dati limitati sull'uso di olezarsen in pazienti con FCS con conta piastrinica < 100 000/mm³.

Eccipiente(i) con effetti noti

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose da 80 mg, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Gli studi *in vitro* mostrano che olezarsen non è un substrato o un inibitore dei trasportatori, non interagisce con medicinali con elevato legame alle proteine plasmatiche; inoltre, non è un inibitore o un induttore degli enzimi del citocromo P450 (CYP). I farmaci oligonucleotidi, incluso olezarsen, non sono in genere substrati degli enzimi del CYP. Pertanto, non è previsto che olezarsen causi o sia interessato da interazioni mediate da trasportatori, legame alle proteine plasmatiche o enzimi del CYP.

Tryngolza può essere usato con altri medicinali ipolipemizzanti, ad esempio statine e fibrati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di olezarsen in donne in gravidanza non esistono.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Tryngolza durante la gravidanza e le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci.

Allattamento

Non esistono informazioni relative all'escrezione di olezarsen/metaboliti nel latte materno, agli effetti di olezarsen su neonati/lattanti o agli effetti di olezarsen sulla produzione di latte nelle donne trattate (vedere paragrafo 5.3).

L'oligonucleotide antisense (*antisense oligonucleotide*, ASO) non coniugato, che condivide la stessa sequenza nucleotidica ma è privo di N-acetilgalattosamina (GalNAc), era presente nel latte di topi in allattamento a livelli molto bassi. I medicinali a base di oligonucleotidi hanno in genere una scarsa biodisponibilità orale. A causa della scarsa biodisponibilità orale di questo medicinale, è ritenuto improbabile che i bassi livelli presenti nel latte materno determinino livelli clinicamente rilevanti in neonati/lattanti.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di questo medicinale sulla fertilità negli esseri umani.

Nei topi non sono stati osservati effetti avversi di olezarsen sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Olezarsen non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In pazienti con FCS, le reazioni avverse più comunemente segnalate durante il trattamento con olezarsen sono state eritema in sede di iniezione (17%), cefalea (16%), artralgia (15%) e vomito (10%).

Tabella delle reazioni avverse

I dati di sicurezza riportati di seguito rispecchiano l'esposizione a olezarsen in 89 pazienti con FCS che hanno ricevuto almeno una dose di olezarsen in sperimentazioni cliniche. Di questi, 77 pazienti hanno ricevuto almeno 6 mesi di trattamento e 65 pazienti hanno ricevuto almeno 12 mesi di trattamento. La durata media del trattamento per questi pazienti è stata di 521 giorni (intervallo: da 28 a 1 080 giorni).

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. La frequenza delle reazioni avverse è definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni categoria di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	
Patologie gastrointestinali	Vomito	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Mialgia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Eritema in sede di iniezione	Alterazione del colore in sede di iniezione Brividi Dolore in sede di iniezione Tumefazione in sede di iniezione

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità

Ipersensibilità è stata osservata con olezarsen. Reazioni da ipersensibilità severe (inclusi sintomi di broncospasmo, eritema diffuso, tumefazione della faccia, orticaria, brividi e mialgie) sono state osservate in 2 pazienti nelle sperimentazioni cliniche. In entrambi i pazienti l'evento è stato acuto, ha richiesto una terapia e ha comportato l'interruzione del trattamento.

Reazioni in sede di iniezione

Reazioni in sede di iniezione si sono verificate in pazienti con FCS trattati con olezarsen. Queste reazioni locali sono state per lo più lievi e costituite da eritema in sede di iniezione (17%), alterazione del colore (9%), dolore (6%) e tumefazione (5%). Questi eventi sono autolimitanti o possono essere in genere gestiti con il trattamento sintomatico.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati e deve essere somministrata una terapia di supporto, come appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti modificanti i lipidi, altri agenti modificanti i lipidi, codice anatomico, terapeutico, chimico (ATC): non ancora assegnato

Meccanismo d'azione

Olezarsen è un coniugato oligonucleotide antisenso-N-acetilgalattosammina triantennaria (GalNAc3), che causa la degradazione dell'acido ribonucleico messaggero (mRNA) dell'*apolipoproteina C3* (apoC-III) attraverso il legame selettivo al proprio mRNA, con conseguente cleavage mediato dalla ribonucleasi H1 (RNasi H1) dell'mRNA dell'apoC-III. Olezarsen è perfettamente complementare al sito sulle posizioni del cromosoma 11 da 116.833.046 a 116.833.065, corrispondenti al gene apoC-III, secondo la versione 109 di Ensembl (build GRCh38) del genoma dell'omo sapiens. Questo determina specifiche riduzioni della proteina apoC-III nel siero, con conseguenti riduzioni dei trigliceridi plasmatici. Gli studi suggeriscono che l'apoC-III regola sia il metabolismo dei trigliceridi sia la clearance epatica dei chilomicroni e di altre lipoproteine ricche di trigliceridi.

Effetti farmacodinamici

Effetti di olezarsen sui parametri lipidici

In una sperimentazione clinica di fase 3 condotta in pazienti con FCS (sperimentazione Balance), la somministrazione di olezarsen ha ridotto l'apoC-III, i trigliceridi (TG), i trigliceridi chilomicroni, l'apolipoproteina B-48 (apoB-48), il colesterolo totale (TC), e il colesterolo non legato alle lipoproteine ad alta densità (C-non-HDL). Ha aumentato inoltre il colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità (HDL), l'apolipoproteina B (apoB) totale e il colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL). I livelli medi di C-LDL sono rimasti all'interno dell'intervallo normale (ossia < 70 mg/dL) per il 74% dei pazienti.

Elettrofisiologia cardiaca

A una dose pari a 1,5 volte la dose massima raccomandata per olezarsen, non è stato osservato alcun prolungamento clinicamente significativo dell'intervallo QT corretto.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di olezarsen sono state valutate in una sperimentazione clinica randomizzata multicentrica, in doppio cieco, controllata verso placebo (sperimentazione Balance), che ha incluso 66 pazienti adulti con FCS. I pazienti sono stati sottoposti a screening e arruolati sulla base di una documentata presenza di varianti con perdita di funzione a carico di vari geni noti per causare un deficit completo o parziale della funzione della lipoproteina lipasi, un enzima che idrolizza i TG trasportati dalle lipoproteine ricche di TG in acidi grassi liberi. Dopo un periodo preliminare ≥ 4 settimane in cui hanno continuato a seguire una dieta con ≤ 20 g di grassi al giorno, i pazienti sono stati assegnati in modo causale, in rapporto 1:1, alla coorte A (50 mg) o alla coorte B (80 mg); ciascuna coorte è stata ulteriormente randomizzata in rapporto 2:1 a ricevere rispettivamente olezarsen o placebo, mediante iniezione sottocutanea, nell'arco di un periodo di trattamento di 53 settimane.

I principali criteri di inclusione per la sperimentazione erano: diagnosi di FCS confermata da documentazione di mutazioni omozigoti, eterozigoti composte o eterozigoti doppie con perdita di funzione nei geni che causano il tipo 1 [quali lipoproteina lipasi (LPL), proteina legante la lipoproteina

ad alta densità 1 ancorata al glicosilfosfatidilinositolo (GPIHBP1), apolipoproteina A5 (APOA5), apolipoproteina C2 (APOC2), glicerolo-3-fosfato deidrogenasi 1 (GPD1) o fattore di maturazione della lipasi 1 (LMF1)] e con o senza anamnesi di pancreatite. L'anamnesi di pancreatite è stata definita come diagnosi registrata di pancreatite acuta o ospedalizzazione per dolore addominale severo consistente con pancreatite acuta, senza diagnosi alternativa, nei 10 anni precedenti lo screening. L'arruolamento di pazienti senza anamnesi di pancreatite è stato limitato al 35% (ossia ≤ 21 dei 60 pazienti previsti).

Gli aspetti demografici e le caratteristiche dei pazienti al basale erano generalmente simili fra i 3 gruppi di trattamento. In totale sono stati arruolati 66 pazienti. L'età media era 45 anni, 38 (58%) erano donne, 56 (85%) erano bianchi e 59 (89%) di origine etnica non ispanica o latina. Su un totale di 66 pazienti, 55 (83%) avevano una mutazione con perdita di funzione nel gene LPL, inclusi 40 (61%) con mutazione LPL omozigote, mentre 11 (17%) avevano altre varianti causali nei geni *APOA5*, *GPIHBP1*, *LMF1* e *APOC2*. La percentuale di pazienti con diabete al momento dell'arruolamento era del 32% nel gruppo olezarsen 80 mg e del 14% nel gruppo olezarsen 50 mg, rispetto al 26% nel gruppo placebo. In tutti i gruppi di trattamento, i pazienti arruolati erano trattati con statine (24%), acidi grassi omega-3 (38%), fibrati (46%) o altre terapie ipolipemizzanti (9%) al momento dell'ingresso nella sperimentazione. I pazienti in terapia ipolipemizzante dovevano aver mantenuto dosi stabili per almeno 4 settimane prima dello screening e rimanere in terapia stabile per tutta la sperimentazione. Inoltre, tutti i pazienti dovevano aderire alla dieta prescritta per l'intera durata della sperimentazione. Il settantuno per cento (71%) di tutti i pazienti aveva anamnesi di pancreatite acuta documentata nei 10 anni precedenti. Il livello medio (deviazione standard [DS]) di TG a digiuno al basale era 2 629,5 (1 315,45) mg/dL.

Olezarsen ha prodotto una riduzione statisticamente significativa dei livelli di trigliceridi nel gruppo trattato con 80 mg, rispetto al placebo, all'endpoint primario di efficacia, definito come variazione percentuale dei trigliceridi a digiuno dal basale al mese 6 (media delle settimane 23, 25 e 27), vedere Tabella 2 di seguito. Olezarsen 50 mg non è un regime posologico approvato per la FCS e non sono riportate ulteriori analisi.

Tabella 2: Valori medi al basale (BL) e variazioni percentuali (%) medie secondo il metodo dei minimi quadrati rispetto al basale dei parametri dei lipidi/lipoproteine, in pazienti con FCS, ai mesi 6 e 12 (sperimentazione Balance)

Parametro (mg/dL)	Olezarsen 80 mg N = 22			Placebo N = 23			Olezarsen 80 mg vs placebo	
	BL	Variazione % al mese 6	Variazione % al mese 12	BL	Variazione % al mese 6	Variazione % al mese 12	Differenza fra i trattamenti (IC al 95%)	
							al mese 6	al mese 12
Trigliceridi	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)

Parametro (mg/dL)	Olezarsen 80 mg N = 22			Placebo N = 23			Olezarsen 80 mg vs placebo	
	BL	Variazione % al mese 6	Variazione % al mese 12	BL	Variazione % al mese 6	Variazione % al mese 12	Differenza fra i trattamenti (IC al 95%)	
							al mese 6	al mese 12
C-non-HDL	262,9	-19	-28	271,3	+5	+12	-24,2 [†] (-40,5; -7,9)	-39,7 [†] (-63,1; -16,3)

Abbreviazioni: apoB-48 = apolipoproteina B-48; apoC-III = apolipoproteina CIII;

C-non-HDL = colesterolo non legato alle lipoproteine ad alta densità; N = numero di pazienti;

IC = intervallo di confidenza; BL = basale.

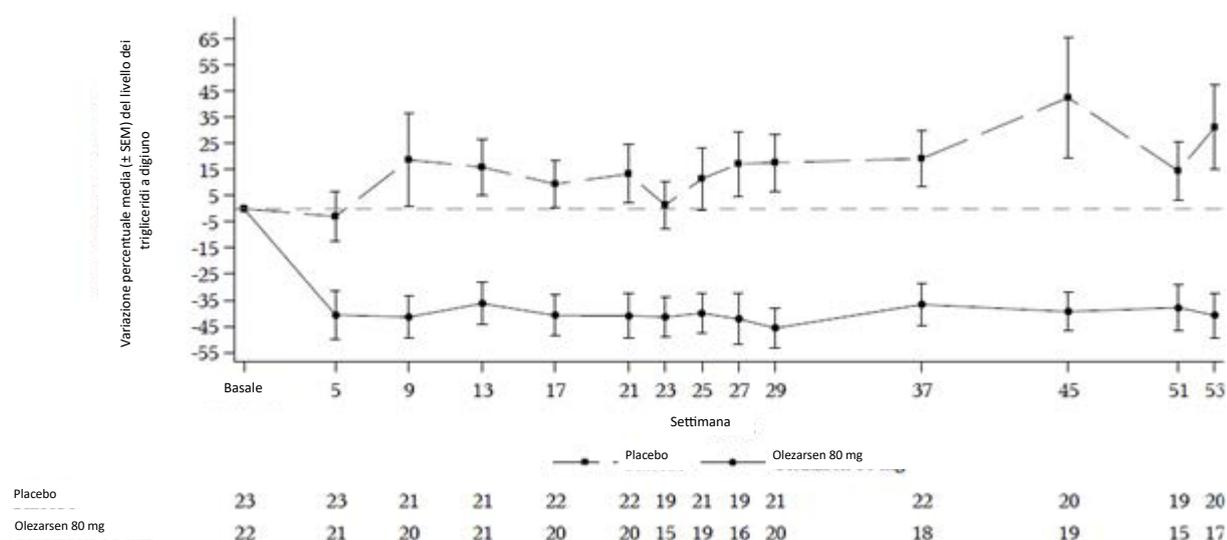
Nota: i risultati delle analisi si basavano su un'analisi del modello di covarianza con il trattamento, i due fattori di stratificazione della randomizzazione, l'anamnesi pregressa di pancreatite nei 10 anni precedenti lo screening (sì vs no), il trattamento precedente con l'ASO non coniugato (sì vs no) come effetti fissi e il valore al basale sottoposto a trasformazione logaritmica come covariata. I dati mancati sono stati imputati utilizzando l'imputazione del washout con placebo. Gli IC al 95% delle differenze fra i trattamenti sono stati calcolati mediante uno stimatore della varianza robusto.

* Ha raggiunto la significatività statistica (valore $p < 0,05$).

† Ha raggiunto la significatività nominale (valore $p < 0,05$).

La variazione percentuale aggiustata per il placebo dei livelli di TG dal basale al mese 12 nel gruppo trattato con olezarsen 80 mg è stata nominalmente significativa (Tabella 2). Dopo la somministrazione della dose di olezarsen 80 mg ogni 4 settimane, una riduzione dell'apoC-III a digiuno è stata osservata alla prima valutazione (settimana 5). La variazione percentuale corretta per il placebo rispetto al basale è stata -57%, -69%, -74% e -81% rispettivamente ai mesi 1, 3, 6 e 12. Riduzioni dei livelli di apoB-48 e C-non-HDL nel gruppo trattato con olezarsen 80 mg sono state dimostrate al mese 6 e sono state mantenute al mese 12. Le variazioni percentuali medie dei livelli di TG rispetto al basale nel corso del tempo hanno dimostrato un consistente effetto di riduzione durante il periodo di trattamento di 12 mesi (Figura 1).

Figura 1: Variazione percentuale dei trigliceridi a digiuno nel tempo (sperimentazione Balance)



Nel corso del periodo di trattamento di 12 mesi, l'incidenza numerica di pancreatite nei pazienti trattati con olezarsen 80 mg è stata inferiore rispetto al placebo (1 paziente ha manifestato 1 evento di pancreatite acuta confermata nel gruppo olezarsen 80 mg, rispetto a 11 eventi riportati da 7 pazienti nel gruppo placebo). Il tempo al primo evento di pancreatite è stato più lungo nel gruppo trattato con olezarsen 80 mg (357 giorni) rispetto al placebo (9 giorni). Il tasso medio di eventi di pancreatite per 100 anni-paziente è stato 4,37 per il gruppo olezarsen totale (gruppo 80 mg e 50 mg), rispetto a 36,31 per il gruppo placebo. Il rapporto fra i tassi medi di eventi di pancreatite per olezarsen totale rispetto al placebo è stato 0,12 (IC al 95%: 0,022; 0,656).

Popolazione anziana

Nelle sperimentazioni cliniche, 111 (38%) pazienti trattati con olezarsen avevano ≥ 65 anni di età. Non sono state osservate differenze complessive nella sicurezza o nell'efficacia tra questi pazienti e pazienti adulti più giovani.

Immunogenicità

Nella sperimentazione Balance, con una durata del trattamento fino a 53 settimane, anticorpi anti-farmaco (*anti-drug antibodies*, ADA) sono stati rilevati con frequenza molto comune, con 18 dei 43 (42%) pazienti trattati con olezarsen che hanno sviluppato ADA emergenti dal trattamento. Non è stata osservata evidenza di un impatto degli ADA su farmacocinetica, sicurezza o efficacia; tuttavia, i dati sono limitati.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con olezarsen in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della FCS (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche (PK) di olezarsen sono state valutate dopo la somministrazione sottocutanea di dosi singole e ripetute (una volta alla settimana e una volta ogni 4 settimane) in soggetti sani e di dosi ripetute (una volta ogni 4 settimane) in pazienti con FCS.

La concentrazione massima (C_{max}) e l'area sotto la curva (AUC) di olezarsen hanno mostrato un aumento leggermente più che proporzionale alla dose dopo iniezioni sottocutanee singole comprese tra 10 e 120 mg (ossia da 0,13 a 1,5 volte la dose raccomandata) in volontari sani.

Le stime di popolazione (media \pm DS) della C_{max} e dell'AUC allo *steady state* nell'arco dell'intervallo di somministrazione (AUC_τ) erano rispettivamente 883 ± 662 ng/mL e $7\,440 \pm 3\,880$ ng*h/mL, dopo somministrazione di 80 mg una volta al mese in pazienti con FCS. Non è stato osservato accumulo della C_{max} e dell'AUC di olezarsen dopo somministrazioni ripetute (una volta ogni 4 settimane).

Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea, olezarsen è rapidamente assorbito, con un tempo alla concentrazione plasmatica massima di circa 2 ore post-dose, sulla base di stime di popolazione.

Distribuzione

Dopo somministrazione sottocutanea, è prevista una distribuzione di olezarsen principalmente al fegato e alla corteccia renale. *In vitro*, olezarsen si lega alle proteine plasmatiche umane (> 99%). Le stime medie di popolazione per il volume di distribuzione centrale apparente sono pari a 91,9 L, mentre per il volume di distribuzione periferico apparente sono pari a 2 960 L.

Biotrasformazione

Olezarsen non è un substrato per il metabolismo del CYP ed è metabolizzato da endonucleasi ed esonucleasi in brevi frammenti di nucleotidi di varie dimensioni.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione terminale è di circa 4 settimane.

La frazione media di ASO immodificato eliminata nelle urine era inferiore all'1% della dose somministrata entro 24 ore.

Immunogenicità

L'incidenza di ADA osservata è altamente dipendente dalla sensibilità e dalla specificità del saggio. Nella sperimentazione Balance, la presenza di ADA non ha influito sulla C_{max} plasmatica di olezarsen, ma ha aumentato le concentrazioni di valle (C_{trough}).

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non sono state condotte sperimentazioni cliniche formali per analizzare l'effetto della compromissione renale sulla PK di olezarsen. Un'analisi di farmacocinetica e farmacodinamica di popolazione non ha evidenziato differenze clinicamente significative nella farmacocinetica o nella farmacodinamica di

olezarsen dovute a una lieve e moderata compromissione renale (eGFR da ≥ 30 a < 90 mL/min/1,73 m²).

Olezarsen non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa o malattia renale allo stadio terminale.

Compromissione epatica

Non sono state condotte sperimentazioni cliniche formali per analizzare l'effetto della compromissione epatica sulla PK di olezarsen. Un'analisi di farmacocinetica e farmacodinamica di popolazione non ha evidenziato differenze clinicamente significative nella farmacocinetica o nella farmacodinamica di olezarsen dovute a una lieve compromissione epatica (bilirubina totale \leq ULN con AST $>$ ULN; o bilirubina totale $>$ 1-1,5 volte l'ULN con qualsiasi livello di AST).

Olezarsen non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa.

Età, genere, peso e origine etnica

Sulla base dell'analisi di farmacocinetica e farmacodinamica di popolazione, il peso corporeo (compreso tra 45 e 131 kg), il genere e l'origine etnica non hanno un effetto clinicamente significativo sull'esposizione a olezarsen o sulla riduzione di apoC-III e trigliceridi allo *steady state*.

Non sono state osservate differenze complessive nella farmacocinetica tra pazienti adulti e anziani (età ≥ 65 anni).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Negli studi sugli animali della forma non coniugata di olezarsen, volanesorsen, i dati disponibili hanno mostrato l'escrezione di quantità molto basse di volanesorsen nel latte. A causa della scarsa biodisponibilità orale di volanesorsen, è ritenuto improbabile che queste basse concentrazioni nel latte determinino un'esposizione sistemica dovuta all'allattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Diidrogenofosfato di sodio (E339)

Idrogenofosfato di disodio (E339)

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH) (E524)

Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH) (E507)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Tryngolza può essere conservato nella confezione originale fuori dal frigorifero (fino a 30°C) per un massimo di 6 settimane. In caso di mancato utilizzo entro le 6 settimane, deve essere eliminato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,8 mL di soluzione iniettabile in una siringa di vetro di tipo I, con ago presaldato in acciaio inox, dispositivo di protezione dell'ago rigido e tappo dello stantuffo in elastomero clorobutilico siliconato. La siringa è assemblata in una penna preriempita monodose.

Confezione da una penna preriempita.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La penna preriempita monodose deve essere estratta dal frigorifero (da 2°C a 8°C) almeno 30 minuti prima dell'uso, affinché possa raggiungere la temperatura ambiente (fino a 30°C) prima dell'iniezione. Non devono essere usati altri metodi (ad esempio acqua calda o forno a microonde) per riscaldarla.

Il medicinale deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione. La soluzione deve essere un liquido limpido e da incolore a giallo. È normale vedere bolle d'aria nella soluzione. Se la soluzione è torbida o contiene particolato visibile, il contenuto non deve essere iniettato e il medicinale deve essere restituito alla farmacia. Non usare se la soluzione appare congelata. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1969/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro i 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO - CONFEZIONE SINGOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tryngolza 80 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
olezarsen

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita monodose contiene 80 mg di olezarsen (come olezarsen sodico) in 0,8 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Diidrogenofosfato di sodio, idrogenofosfato di disodio, sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico e sodio idrossido. **Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.**

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 penna preriempita

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Monouso
Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Aprire qui

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Data di smaltimento (per conservazione a temperatura fino a 30°C): ___/___/___

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1969/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Tryngolza

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Tryngolza 80 mg iniettabile
olezarsen
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,8 mL (1 dose)

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Tryngolza 80 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

olezarsen

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Tryngolza e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Tryngolza
3. Come usare Tryngolza
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tryngolza
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Tryngolza e a cosa serve

Tryngolza è un medicinale che modifica il modo in cui l'organismo scompone i grassi (medicinale chiamato ipolipemizzante). Contiene il principio attivo olezarsen.

È usato insieme alle restrizioni alimentari per aiutare a trattare le persone di età pari e superiore a 18 anni con sindrome da chilomicronemia familiare (FCS). La FCS è una malattia ereditaria che provoca livelli eccessivamente elevati di grassi, chiamati trigliceridi, nel sangue. Questo può portare a un'inflammatione del pancreas, causando un dolore intenso, danno permanente al pancreas e può essere rischiosa per la vita.

Olezarsen agisce bloccando la produzione della molecola che rallenta l'eliminazione dei trigliceridi. In questo modo, aiuta ad abbassare i livelli di trigliceridi nel sangue e può aiutare a ridurre la comparsa di pancreatite acuta (inflammatione del pancreas).

Tryngolza le sarà somministrato solo se i test genetici hanno confermato che lei ha la FCS.

Tryngolza può essere somministrato dopo che lei ha già ricevuto altri medicinali per abbassare i livelli di trigliceridi nel sangue e ha seguito una dieta a basso contenuto di grassi senza ottenere grandi effetti.

2. Cosa deve sapere prima di usare Tryngolza

Non usi Tryngolza

- se è allergico a olezarsen o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Tryngolza se ha uno dei seguenti problemi medici:

- qualsiasi problema al fegato o ai reni
- un basso numero di piastrine nel sangue. Le piastrine sono un tipo di cellule del sangue che si aggregano per favorire la coagulazione.

Reazioni allergiche

Tryngolza può causare reazioni allergiche gravi. Interrompa l'uso di Tryngolza e si rivolga immediatamente al medico se sviluppa sintomi di una reazione allergica grave (vedere paragrafo 4).

Bambini e adolescenti

Non usi Tryngolza se ha meno di 18 anni di età. Olezarsen non è stato studiato in pazienti di età inferiore a 18 anni e non è noto quale effetto abbia questo medicinale su di loro.

Altri medicinali e Tryngolza

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Tryngolza può essere usato con altri medicinali ipolipemizzanti, ad esempio statine e fibrati.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Non è noto se questo medicinale possa provocare danni al nascituro. È preferibile evitare l'uso di Tryngolza se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci.

Non è noto se olezarsen passi nel latte materno. Non è noto se questo medicinale possa avere effetti sul neonato/lattante allattato con latte materno. Informi il medico se sta allattando o ha in programma di allattare con latte materno; il medico deciderà se lei debba ricevere questo medicinale o allattare con latte materno in base a ciò che è meglio per lei e per il bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Tryngolza non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose da 80 mg, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare Tryngolza

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Durante il trattamento con Tryngolza, deve continuare la dieta a bassissimo contenuto di grassi raccomandata dal medico.

La dose raccomandata è di 80 mg una volta al mese; la dose deve essere somministrata lo stesso giorno ogni mese.

Tryngolza deve essere iniettato sotto la pelle (somministrazione sottocutanea) della pancia (addome), della parte anteriore delle cosce o della parte posteriore del braccio. Lei o la persona che le presta assistenza riceverà istruzioni su come usare Tryngolza, secondo le istruzioni per l'uso riportate alla fine di questo foglio illustrativo. Se si inietta questo medicinale da solo, può eseguire l'iniezione solo sotto la pelle della pancia o della parte superiore delle cosce. Solo un operatore sanitario o la persona che le presta assistenza può eseguire l'iniezione nella parte posteriore del braccio.

Ogni penna preriempita monodose di questo medicinale somministra una dose di 80 mg in 0,8 mL. La penna può essere usata solo una volta e deve essere smaltita dopo l'uso.

Prima di usare questo medicinale, è importante che lei legga, comprenda e segua attentamente le istruzioni per l'uso fornite al termine di questo foglio illustrativo.

Non usi questo medicinale se la soluzione appare congelata, è torbida o contiene particelle: deve essere un liquido limpido e da incolore a giallo. È possibile vedere delle bolle d'aria nella soluzione; questo è normale.

Non esegua l'iniezione:

- entro 5 cm dall'ombelico
- in punti in cui la pelle presenta lividi, è indolenzita, arrossata o indurita
- in cicatrici o pelle danneggiata.

Se usa più Tryngolza di quanto deve

Se inietta una quantità eccessiva di Tryngolza, si rivolga al medico o al farmacista, o si rechi immediatamente al reparto di pronto soccorso, anche in assenza di sintomi. Lei sarà monitorato e riceverà una terapia di supporto, se necessario. Porti con sé la confezione del medicinale o la penna.

Se dimentica di usare Tryngolza

Se salta una dose di Tryngolza, inietti la dose successiva non appena possibile e continui poi le iniezioni mensili. Se ha qualsiasi dubbio sul programma di somministrazione, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se interrompe il trattamento con Tryngolza

Non interrompa l'uso di Tryngolza a meno che non ne abbia discusso con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)

Si rivolga immediatamente al medico se si manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati:

- reazioni allergiche (ipersensibilità). Queste reazioni possono essere rischiose per la vita. I sintomi di una reazione allergica possono comprendere respirazione difficoltosa, oppressione alla gola, gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola, arrossamento della pelle e brividi.

Altri effetti indesiderati

Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10)

- mal di testa
- dolore, indolenzimento o rigidità alle articolazioni (artralgia)
- arrossamento (eritema) in sede di iniezione
- vomito.

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)

- dolore muscolare
- alterazione del colore della pelle in sede di iniezione
- tremito (brividi)
- dolore in sede di iniezione
- gonfiore in sede di iniezione.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tryngolza

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta della penna preriempita dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Tryngolza può essere conservato anche nella confezione originale fuori dal frigorifero (a temperatura fino a 30°C) per un massimo di 6 settimane. Se Tryngolza viene conservato fuori dal frigorifero, scrivere la data di smaltimento sull'imballaggio esterno. La data di smaltimento è al massimo

6 settimane dopo l'estrazione del medicinale dal frigorifero e deve essere annotata nello spazio indicato per la conservazione a temperatura fino a 30°C. Se è stata superata la data di scadenza o la data di smaltimento riportata sulla scatola, non utilizzare la penna preriempita ed eliminarla.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tryngolza

- Il principio attivo è olezarsen. Ogni penna preriempita monodose contiene 80 mg di olezarsen in 0,8 mL di soluzione.
- Gli altri componenti sono diidrogenofosfato di sodio (E339), idrogenofosfato di disodio (E339), sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili, sodio idrossido (E524) e acido cloridrico (E507) (vedere paragrafo 2 "Sodio").

Descrizione dell'aspetto di Tryngolza e contenuto della confezione

Tryngolza è una soluzione iniettabile limpida, da incolore a gialla, in una penna preriempita monodose. Ogni penna preriempita contiene 0,8 mL di soluzione.

Confezione da una penna preriempita.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

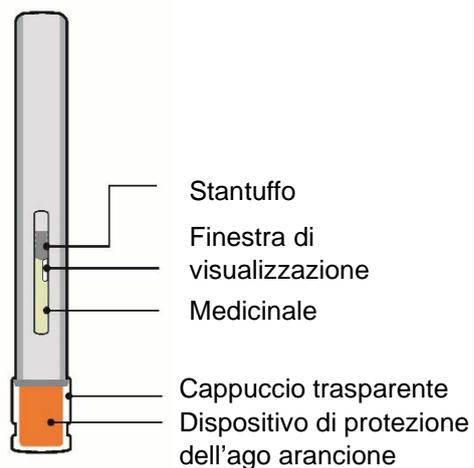
Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>.

ISTRUZIONI PER L'USO
Tryngolza è un medicinale iniettabile somministrato sotto la pelle con una penna preriempita monouso. Non usi Tryngolza fino a quando non avrà compreso tutta la procedura descritta di seguito. Se ha qualsiasi dubbio su come usare Tryngolza, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Penna preriempita monodose



Altri materiali (non inclusi)



Prepararsi per l'iniezione di Tryngolza

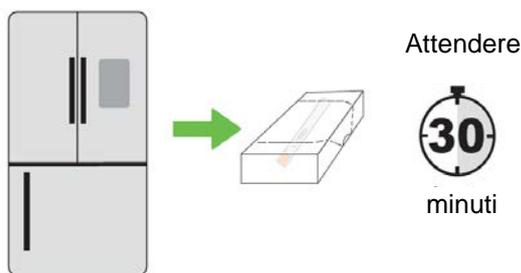
Fase 1 Estrarre dal frigorifero

a) Estrarre la penna preriempita dal frigorifero (2°C – 8°C).

b) **Tenere la penna preriempita nella confezione di cartone originale** e lasciare che raggiunga la temperatura ambiente (fino a 30°C) per 30 minuti prima di eseguire l'iniezione.

Non cercare di accelerare il processo di riscaldamento usando altre fonti di calore, come un forno a microonde o acqua calda.

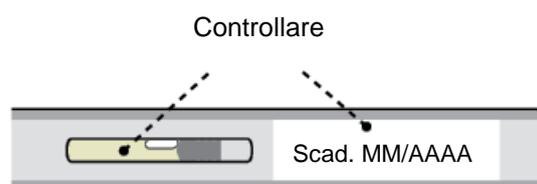
Se Tryngolza viene conservato fuori dal frigorifero, scrivere la data di smaltimento sull'imballaggio esterno. La data di smaltimento è al massimo 6 settimane dopo l'estrazione del medicinale dal frigorifero e deve essere annotata nello spazio indicato per la conservazione a temperatura fino a 30°C.



Fase 2 Ispezionare il medicinale

a) Controllare la data di scadenza (“Scad.”). Non usare Tryngolza se è stata superata la data di “Scad.” o la data di smaltimento riportata sulla confezione di cartone.

b) Controllare il medicinale attraverso la finestra di visualizzazione. Il medicinale deve essere un liquido limpido e da incolore a giallo. Non devono esserci particelle. È normale vedere bolle d'aria nella soluzione.



Non usi la penna preriempita se:

- il cappuccio trasparente manca o non è applicato
- è stata superata la data di scadenza (“Scad.”) o la data di smaltimento
- il medicinale appare congelato, torbido o presenta particelle

- la penna preriempita appare danneggiata.

Fase 3 Scegliere la sede di iniezione

a) Scegliere una sede di iniezione sullo stomaco o sul lato anteriore della coscia.

b) Solo le persone che prestano assistenza possono scegliere il lato posteriore del braccio.

Non eseguire l'iniezione:

- entro 5 cm dall'ombelico
- in punti in cui la pelle presenta lividi, è indolenzita, arrossata o indurita
- in cicatrici o pelle danneggiata.

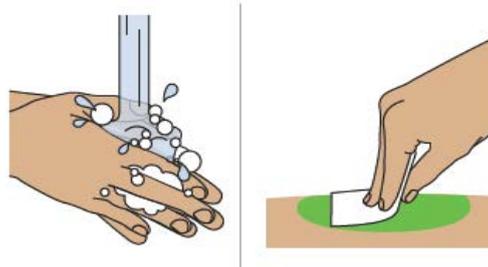


Fase 4 Lavarsi le mani e pulire la sede di iniezione

La persona che somministra l'iniezione deve:

a) Lavarsi le mani con acqua e sapone.

b) Pulire bene la sede di iniezione con un fazzolettino imbevuto di alcol con movimenti circolari. Lasciare asciugare la pelle all'aria.



Non toccare la pelle pulita prima di eseguire l'iniezione.

Iniettare Tryngolza

Fase 5 Rimuovere e gettare via il cappuccio trasparente

a) Tenere la penna preriempita per la parte centrale con il cappuccio trasparente rivolto lontano da sé.

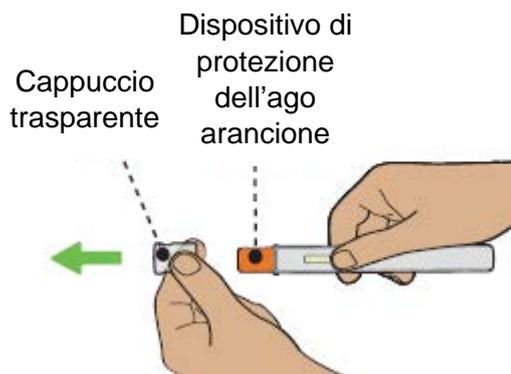
b) Rimuovere il cappuccio trasparente sfilandolo. **Non** ruotarlo. L'ago si trova all'interno del dispositivo di protezione arancione.

c) Gettare il cappuccio trasparente nel cestino o nel contenitore per oggetti taglienti.

Non rimuovere il cappuccio trasparente fino al momento di eseguire l'iniezione.

Non riposizionare il cappuccio sulla penna preriempita.

Non premere il dispositivo di protezione dell'ago arancione contro la mano o il dito.



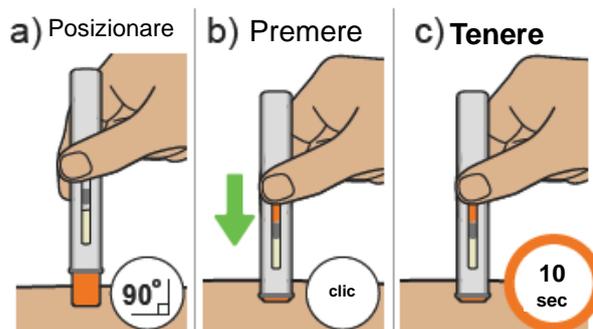
Fase 6 Iniziare l'iniezione

a) Tenere la penna preriempita con una mano. Posizionare il dispositivo di protezione dell'ago arancione a un angolo di 90 gradi contro la pelle. Assicurarsi di poter vedere la finestra di visualizzazione.

b) Premere saldamente e tenere premuta la penna preriempita contro la pelle. Si sentirà un clic quando l'iniezione inizia.

È possibile sentire un secondo clic. Questo è normale. La procedura non è terminata.

c) Tenere la penna preriempita contro la pelle per 10 secondi per assicurarsi che sia stata somministrata l'intera dose.



Non spostare, ruotare o variare l'angolo della penna durante l'iniezione.

Fase 7 Terminare l'iniezione

a) Controllare che il corpo dello stantuffo si sia abbassato fino a riempire tutta la finestra di visualizzazione. Se il corpo dello stantuffo arancione non riempie la finestra di visualizzazione, è possibile che non sia stata somministrata la dose completa.

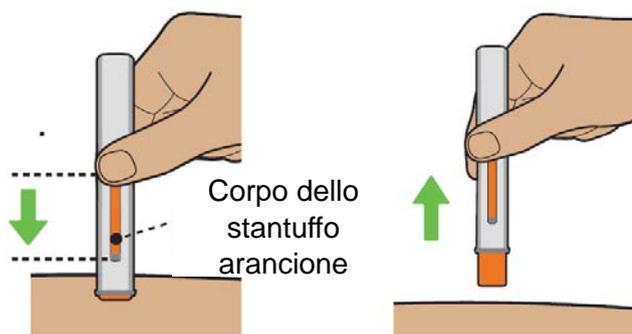
Se ciò accade o in caso di altri dubbi, contattare l'operatore sanitario.

b) Rimuovere la penna sollevandola dritta. Una volta rimossa la penna dalla pelle, il dispositivo di protezione dell'ago arancione si blocca in posizione e ricopre l'ago.

c) Potrebbe essere presente una piccola quantità di sangue o liquido nella sede di iniezione. Questo è normale.

Se necessario, premere sull'area un batuffolo di cotone o una garza e applicare un piccolo cerotto.

Non riutilizzare la penna preriempita.



Eliminare Tryngolza

Fase 8 Eliminare la penna preriempita

Inserire la penna preriempita usata in un contenitore per oggetti taglienti subito dopo l'uso.

Non gettare la penna preriempita nei rifiuti domestici.

Non riciclare il contenitore per oggetti taglienti.

Non riutilizzare la penna preriempita o il cappuccio trasparente.

Se non si dispone di un contenitore per oggetti taglienti, è possibile utilizzare un contenitore domestico che:

- sia di plastica pesante
- possa essere chiuso con un coperchio aderente e resistente alla perforazione, senza la possibilità di fuoriuscita degli oggetti taglienti
- sia verticale e stabile durante l'uso
- sia resistente alle perdite e
- sia correttamente etichettato per avvertire della presenza di rifiuti pericolosi al suo interno.

Quando il contenitore per oggetti taglienti è quasi pieno, dovranno essere seguite le linee guida locali per il suo corretto smaltimento. Potrebbero esserci leggi locali che prescrivono come eliminare le penne preriempite usate. Chiedere al farmacista o consultare il sito web dell'agenzia per la salute pubblica locale (se disponibile) per maggiori dettagli su come smaltire gli oggetti taglienti nella propria zona.



ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI E ALLA SIMILARITÀ E DEROGA
ALLA SIMILARITÀ PRESENTATE DALL'AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Similarità**

Il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) ritiene che Tryngolza sia simile al(ai) medicinale(i) orfano(i) già autorizzato(i) ai sensi dell'articolo 3 del Regolamento 847/2000/CE, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report, EPAR*).

- **Deroga**

Il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) ritiene che, ai sensi dell'articolo 8 del Regolamento 141/2000/CE e dell'articolo 3 del Regolamento 847/2000/CE, siano applicabili le seguenti deroghe definite dall'articolo 8(3) del Regolamento 141/2000/CE, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report, EPAR*):

il richiedente ha dimostrato nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio che il medicinale, pur essendo simile a Waylivra, è più sicuro, più efficace o comunque clinicamente superiore (come stabilito dall'articolo 3 del Regolamento 847/2000/CE) per la stessa indicazione terapeutica.