

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tryngolza 80 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest b'doża waħda fiha 80 mg olezarsen (bħala olezarsen sodium) f'0.8 mL soluzzjoni.

Kull mL fih 100 mg olezarsen (bħala olezarsen sodium).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

Soluzzjoni ċara, bla kulur sa safra b'pH ta' madwar 7.4 u osmolalità ta' madwar 290 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Tryngolza huwa indikat bħala miżura addizzjonali għal mad-dieta f'pazjenti adulti għat-trattament tas-sindrome tal-kilomikronemija familjali (FCS, familial chylomicronemia syndrome) ikkonfermat ġenetikament.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' olezarsen huwa 80 mg mogħti b'injezzjoni taħt il-ġilda darba fix-xahar.

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża, Tryngolza għandu jingħata kemm jista' jkun malajr. L-għoti tad-doži f'intervalli ta' kull xahar għandu jitkompla mid-data tad-doża l-aktar riċenti mogħtija.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni anzjana

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti li għandhom ≥ 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif jew moderat (rata stmata tal-filtrazzjoni glomerulari [eGFR, estimated glomerular filtration rate] ≥ 30 sa < 90 mL/min/1.73 m²) (ara sezzjoni 5.2).

Olezarsen ma ġie studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever jew mard tal-kliewi tal-aħħar stadju u f'dawn il-pazjenti għandu jintuża biss jekk il-benefiċċju kliniku mistenni jkun jegħleb ir-riskju.

Indeboliment tal-fwied

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (bilirubina totali $\leq$ limitu ta' fuq tan-normal [ULN, upper limit of normal] b'aspartate aminotransferase [AST] $>$ ULN, jew bilirubina totali $> 1-1.5 \times$ ULN bi kwalunkwe AST) (ara sezzjoni 5.2).

Olezarsen ma ġie studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever u f'dawn il-pazjenti għandu jintuża biss jekk il-benefiċċju kliniku mistenni jkun jegħleb ir-riskju.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dan il-prodott mediċinali fit-tfal u l-adolesxenti li għandhom inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli (ara sezzjoni 5.1).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Dan il-prodott mediċinali huwa maħsub għall-użu għal taħt il-ġilda biss. M'għandux jingħata għol-muskoli.

Kull pinna mimlija għal-lest hija għal użu ta' darba biss.

Il-pazjenti u/jew daww li jiehdu hsiebhom għandhom jiġu mharrġa fl-ġhoti ta' dan il-prodott mediċinali skont l-istruzzjonijiet komprensivi dwar l-użu pprovduti fit-tmiem tal-fuljett ta' tagħrif.

Dan il-prodott mediċinali għandu jingħata fl-addome jew fin-naħa ta' quddiem tal-koxxa. In-naħa ta' wara tal-parti ta' fuq tad-driegħ tista' tintuża wkoll bħala sit tal-injezzjoni jekk l-injezzjoni tingħata minn fornitur tal-kura tas-saħħa jew mill-persuna li tiegħu hsieb lill-pazjent. M'għandux jiġi injettat f'ġilda li tkun imbenġla, tenera, ħamra, jew iebes, f'ċikatriċi jew ġilda fejn ikun hemm xi ferita; iż-żona ta' madwar iż-żokra għandha tiġi evitata.

Xi pazjenti jistgħu ma jurux rispons għat-trattament wara 6 xhur; f'każ bhal dan, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' olezarsen fuq bażi individwali mit-tabib li jagħti r-riċetta.

Għall-istruzzjonijiet dwar it-trattament tal-prodott mediċinali qabel l-ġhoti, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (inklużi sintomi ta' eritema mifruxa u tertir ta' bard) ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'Tryngolza (ara sezzjoni 4.8). Jekk isseħħ reazzjoni ta' sensittività eċċessiva serja, Tryngolza jrid jitwaqqaf minnufih u trid tinbeda terapija xierqa.

Ġenerali

Hemm data limitata dwar is-sigurtà għall-użu ta' olezarsen f'pazjenti b'FCS fiż-żmien tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. Filwaqt li ma ġie identifikat ebda riskju serju ta' tromboċitopenija, epatotossicità, jew tossicità renali matul l-iżvilupp kliniku, dawn ir-reazzjonijiet avversi ġew osservati b'xi oligonukleotidi antisens u ma jistgħux jiġu esklużi kompletament.

Użu fil-pazjenti b'għadd tal-plejtlits baxx

Xi pazjenti b'FCS huma suxxettibbli għal varjabbiltà fl-għadd tal-plejtlits maż-żmien bħala parti mill-istorja naturali u l-progressjoni tal-marda. Hemm *data* limitata disponibbli dwar l-użu ta' olezarsen f'pazjenti b'FCS b'għadd tal-plejtlits ta' $< 100\,000/\text{mm}^3$.

Eċċipjent b'effett magħruf

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 80 mg, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma sarux studji dwar interazzjoni.

Studji *in vitro* juru li olezarsen mhuwiex substrat jew inibitur tat-trasportaturi, ma jinteraġixxi ma' mediċini marbuta b'rata għolja mal-proteini tal-plażma, u mhuwiex inibitur jew induttur tal-enzimi taċ-ċitokrom P450 (CYP). Tipikament, il-prodotti terapewtiċi oligonukleotidi, inkluż olezarsen, mhuwiex substrati tal-enzimi tas-CYP. Għaldaqstant, olezarsen mhux mistenni li jikkawża jew jiġi affettwat minn interazzjonijiet medjati permezz ta' trasportaturi, irbit mal-proteini fil-plażma jew enzimi tas-CYP.

Tryngolza jista' jintuża ma' mediċini ohra li jbaxxu l-lipidi, pereżempju l-istatini u l-fibrati.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx data dwar l-użu ta' olezarsen f'nisa tqal.

Studji f'annimali ma wrewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Bħala prekawzjoni hu preferribli li ma jintuzax Tryngolza waqt it-tqala u nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv.

Treddigh

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar l-eliminazzjoni ta' olezarsen/metaboliti fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, l-effetti ta' olezarsen fuq trabi tat-twelid/trabi li qegħdin jiġu mreddgħin, jew l-effetti ta' olezarsen fuq il-produzzjoni tal-ħalib f'nisa ttrattati (ara sezzjoni 5.3).

L-oligonukleotid antisens mhux ikkonjugat (ASO, antisense oligonucleotide), li għandu l-istess sekwenza tan-nukleotidi iżda m'għandux N-acetylgalactosamine (GalNAc), kien preżenti f'livelli baxxi ħafna fil-ħalib ta' grieden li kienu qed iredgħu. Prodotti bbażati fuq oligonukleotidi tipikament ikollhom bijodisponibilità orali baxxa. Minhabba l-bijodisponibilità orali baxxa ta' dan il-prodott mediċinali, huwa meqjus li f'tit hemm probabbiltà li l-konċentrazzjonijiet baxxi preżenti fil-ħalib tas-sider tal-bniedem se jwasslu għal livelli klinikament rilevanti fi trabi tat-twelid/trabi li jkunu qed jiġu mreddgħin.

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jiġi eskluż

Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx/ma tiħux it-trattament wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

M'hemm l-ebda data klinika disponibbli dwar l-effett ta' dan il-prodott mediċinali fuq il-fertilità umana.

Ma ġewx osservati effetti avversi ta' olezarsen fuq il-fertilità fil-ġrieden (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Olezarsen m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

F'pazjenti b'FCS, ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati bl-aktar mod komuni waqt trattament b'olezarsen kienu eritema fis-sit tal-injezzjoni (17%), uġiġħ ta' ras (16%), artralġija (15%), u rimettar (10%).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Id-data tas-sigurtà deskritta hawn taht tirrifletti l-esponiment ta' olezarsen f'89 pazjent b'FCS fi provi kliniċi li rċewew mill-inqas doża waħda ta' olezarsen. Minn dawn, 77 pazjent irċewew mill-inqas 6 xhur ta' trattament u 65 pazjent irċewew mill-inqas 12-il xahar ta' trattament. It-tul medju tat-trattament għal dawn il-pazjenti kien ta' 521 jum (medda: 28 sa 1080 jum).

Ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA. Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi hija definita permezz tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$); rari ħafna ($< 1/10\ 000$); u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji mniżżla l-ewwel.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni ħafna	Komuni
Disturbi fis-sistema immunitarja		Sensittività eċċessiva
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras	
Disturbi gastro-intestinali	Rimettar	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġija	Mijalġija
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Eritema fis-sit tal-injezzjoni	Tibdil tal-kulur fis-sit tal-injezzjoni Tertir ta' bard Uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni Nefha fis-sit tal-injezzjoni

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sensittività eċċessiva

Ġiet osservata sensittività eċċessiva b'olezarsen. Avvenimenti relatati ma' sensittività eċċessiva ġeneralment kienu ħfief jew moderati fis-severità u ma kinux jeħtieġu tnaqqis fid-doża. Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva severi (inkluzi sintomi ta' bronkospazmu, eritema mifruxa, nefha fil-wiċċ, urtikarja, tertir ta' bard, u mijalġija) ġew osservati f'2 pazjenti fi provi kliniċi. Fiz-żewġ pazjenti l-avveniment kien akut, kien jeħtieġ trattament, u rriżulta fit-twaqqif tat-trattament.

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni sehhew f'pazjenti b'FCS ittrattati b'olezarsen. Dawn ir-reazzjonijiet lokali kienu fil-biċċa l-kbira ħfief u kienu jikkonsistu f'eritema fis-sit tal-injezzjoni (17%), telf tal-

kulur (9%), uġiġħ (6%), u nefħa (5%). Dawn l-avvenimenti huma awtolimitanti jew normalment jistgħu jiġu mmaniġġjati permezz ta' trattament sintomatiku.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fil-każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu osservati b'attenzjoni u tingħata kura ta' appoġġ, kif xieraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti li jimmodifikaw il-lipidi, aġenti oħra li jimmodifikaw il-lipidi, Kodiċi kimiku anatomiku terapewtiku (ATC, *anatomical therapeutic chemical*): **mhux assenjat**

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Olezarsen huwa konjugat ta' oligonukleotid antisens-triantennary N-acetylgalactosamine (GalNAc3) li jikkawża degradazzjoni tal-aċidu ribonukleiku messagġier (mRNA, messenger ribonucleic acid) ta' *apolipoprotein C3* (apoC-III) permezz ta' rbit selettiv mal-mRNA tiegħu, li jwassal għal qsim tal-mRNA ta' apoC-III medjat minn ribonuclease H1 (RNase H1). Olezarsen huwa perfettament komplementari għas-sit fuq il-pożizzjonijiet 116,833,046 sa 116,833,065 tal-kromożoma 11 li jikkorrispondu għall-ġene apoC-III skont il-verżjoni Ensembl 109 (GRCh38 build) tal-ġenoma ta' *homo sapiens*. Dan jirriżulta fi tnaqqis speċifiku tal-proteina apoC-III fis-serum li jwassal għal tnaqqis tat-trigliceridi fil-plażma. L-istudji jissuġġerixxu li apoC-III jirregola kemm il-metaboliżmu tat-trigliceridi kif ukoll it-tneħħija mill-fwied ta' kilomikrons (*chylomicrons*) u lipoproteini oħra b'livell għoli ta' trigliceridi.

Effetti farmakodinamiċi

Effetti ta' olezarsen fuq il-parametri tal-lipidi

Fi prova klinika ta' fażi 3 f'pazjenti b'FCS (il-prova Balance), l-għoti ta' olezarsen naqqas il-livelli ta' apo-CIII, it-trigliceridi (TG), it-trigliceridi tal-kilomikroni, l-apolipoproteina B-48 (apoB-48), il-kolesterol totali (TC, total cholesterol), u l-kolesterol ta' lipoproteini mhux ta' densità għolja (non-HDL-C, non-high-density lipoprotein cholesterol). Żied ukoll il-kolesterol ta' lipoproteini ta' densità għolja (HDL, high-density lipoprotein cholesterol), l-apolipoproteina B (apoB) totali, u l-kolesterol ta' lipoproteini ta' densità baxxa (LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol). Il-livelli medji tal-LDL-C baqgħu fil-medda normali (jiġifieri, < 70 mg/dL) għal 74% tal-pazjenti.

Elettrofizjologija tal-qalb

Ma ġie osservat l-ebda titwil klinikament sinifikanti tal-intervall QT ikkoreġut f' doża 1.5 darbiet oghla mid-doża massima rakkomandata għal olezarsen.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' olezarsen ġew studjati fi prova klinika b'għażla każwali tal-pazjenti, multicentrika, double-blind, ikkontrollata bi placebo (il-prova Balance) li inkluda 66 pazjent adult b'FCS. Il-pazjenti ġew skrinjati u rreġistrati abbażi ta' varjanti dokumentati ta' telf ta' funzjoni f'diversi ġeni magħrufa li jikkawżaw nuqqas shiħ jew parzjali fil-funzjoni tal-lipase tal-lipoproteina,

enzima li tidrolizza t-TGs ittrasportati minn lipoproteini b'livelli għolja ta' TG f'acidi grassi ħielsa. Wara perjodu run-in ta' ≥ 4 ġimgħat fejn il-pazjenti komplew isegwu dieta b' ≤ 20 g xaham kuljum, il-pazjenti ġew assenjati b'mod każwali 1:1 għal koorti A (50 mg) jew koorti B (80 mg) u kull koorti reġgħet ġiet maqsuma b'mod każwali 2:1 fejn il-pazjenti rċevew olezarsen jew placebo, rispettivament, permezz ta' injezzjoni mogħtija taħt il-ġilda fuq perjodu ta' 53 ġimgħa.

Il-kriterji ewlenin għall-inkluzjoni fil-prova kienu: dijanjozi ta' FCS ikkonfermata b'dokumentazzjoni ta' omozigoti, eterozigoti komposti, jew eterozigoti doppji għal mutazzjonijiet ta' telf ta' funzjoni fil-ġeni li jikkawżaw it-tip 1 [bħal Lipoproteina Lipase (LPL), Proteina Ankrata permezz ta' Glycosylphosphatidylinositol li Tgħaqqad il-Lipoproteina ta' Densità Għolja 1 (GPIHBP1, *Glycosylphosphatidylinositol Anchored High Density Lipoprotein Binding Protein 1*), Apolipoproteina a5 (APOA5), Apolipoproteina C2 (APOC2), Glycerol-3-Phosphate Dehydrogenase 1 (GPD1), jew Fattur tal-Maturazzjoni tal-Lipase 1 (LMF1, *Lipase Maturation Factor 1*)]; u bi storja medika ta' pankreatite jew mingħajrha. Storja medika ta' pankreatite hija definita bħala dijanjozi rreġistrata ta' pankreatite akuta jew dhul fl-isptar għal uġigh addominali sever konsistenti ma' pankreatite akuta mingħajr dijanjozi alternattiva, fi żmien 10 snin qabel l-iskrinjar. Ir-reġistrazzjoni ta' pazjenti mingħajr storja medika rreġistrata ta' pankreatite kienet limitata għal 35% (jiġifieri, ≤ 21 tas-60 pazjent ippjanati).

Il-karatteristiċi demografici u tal-linja bażi tal-pazjenti kienu ġeneralment simili fit-3 gruppi ta' trattament. B'kollox ġew irreġistrati 66 pazjent. L-età medja kienet ta' 45 sena, 38 (58%) kienu nisa, 56 (85%) kienu Bojod, u 59 (89%) kienu ta' etniċità mhux Ispanika jew Latina. Minn total ta' 66 pazjent, 55 (83%) kellhom mutazzjoni ta' telf tal-funzjoni fil-ġene LPL inklużi 40 (61%) b'mutazzjoni LPL omozigota, u 11 (17%) kellhom varjanti kawżattivi oħra fil-ġeni *APOA5*, *GPIHBP1*, *LMF1* u *APOC2*. Il-proporzjon ta' pazjenti bid-dijabete fil-punt tar-reġistrazzjoni kien 32% fil-grupp ta' olezarsen 80 mg u 14% fil-grupp ta' olezarsen 50 mg meta mqabbel ma' 26% fil-grupp tal-placebo. Fil-gruppi kollha ta' trattament, il-pazjenti rreġistrati kienu qed jiġu ttrattati bi statini (24%), b'acidi grassi omega-3 (38%), b'fibrati (46%), jew b'terapiji oħra li jbaxxu l-lipidi (9%) meta dahlu fil-prova. Pazjenti fuq terapija li tbaxxi l-lipidi kellhom iżommu dożi stabbli għal mill-inqas 4 ġimgħat qabel l-iskrinjar u jibqgħu fuq terapija stabbli matul il-prova. Barra minn hekk, il-pazjenti kollha kellhom iżommu mad-dieta preskritta tagħhom għat-tul kollu tal-prova. Wieħed u sebghin fil-mija (71%) tal-pazjenti kollha kellhom storja medika ta' pankreatite akuta dokumentata fl-10 snin ta' qabel. Il-livell medju tat-TG fi stat ta' sawm (devjazzjoni standard [SD, standard deviation]) fil-linja bażi kien 2,629.5 (1,315.45) mg/dL.

Olezarsen wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti fil-livelli tat-trigliceridi fil-grupp ta' 80 mg meta mqabbel mal-placebo fil-punt ta' tmiem primarju tal-effikaċja, definit bħala l-bidla fil-perċentwali tat-trigliceridi fi stat ta' sawm mil-linja bażi sa xahar 6 (medja ta' ġimgħat 23, 25, u 27), ara Tabella 2 hawn taħt. Olezarsen 50 mg mhuwiex kors ta' dożaġġ approvat għal FCS u mhum iex murija analiżi ulterjuri.

Tabella 2: Il-bidliet perċentwali (%) fil-linja bażi medja (BL, Baseline) u fil-medja tal-inqas kwadri mil-linja bażi fil-parametri tal-lipidi/lipoproteini f'pazjenti b'FCS f'xhur 6 u 12 (il-prova Balance)

Parametru (mg/dL)	Olezarsen 80 mg N = 22			Placebo N = 23			Olezarsen 80 mg vs. Placebo	
	BL	bidla % xahar 6	bidla % xahar 12	BL	bidla % xahar 6	bidla % xahar 12	Differenza bejn it-trattamenti (CI ta' 95%)	
							f'xahar 6	f'xahar 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)

Parametru (mg/dL)	Olezarsen 80 mg N = 22			Plaċebo N = 23			Olezarsen 80 mg vs. Plaċebo	
	BL	bidla % xahar 6	bidla % xahar 12	BL	bidla % xahar 6	bidla % xahar 12	Differenza bejn it-trattamenti (CI ta' 95%)	
							f'xahar 6	f'xahar 12
Mhux-HDL-C	262.9	-19	-28	271.3	+5	+12	-24.2 [†] (-40.5, -7.9)	-39.7 [†] (-63.1, -16.3)

Taqsiriet: apoB-48 = apolipoproteina B-48; apoC-III = apolipoproteina CIII; mhux HDL-C = kolesterol ta' lipoproteini mhux ta' densità għolja; N = numru ta' pazjenti; CI = intervall ta' kunfidenza; BL = linja bażi.

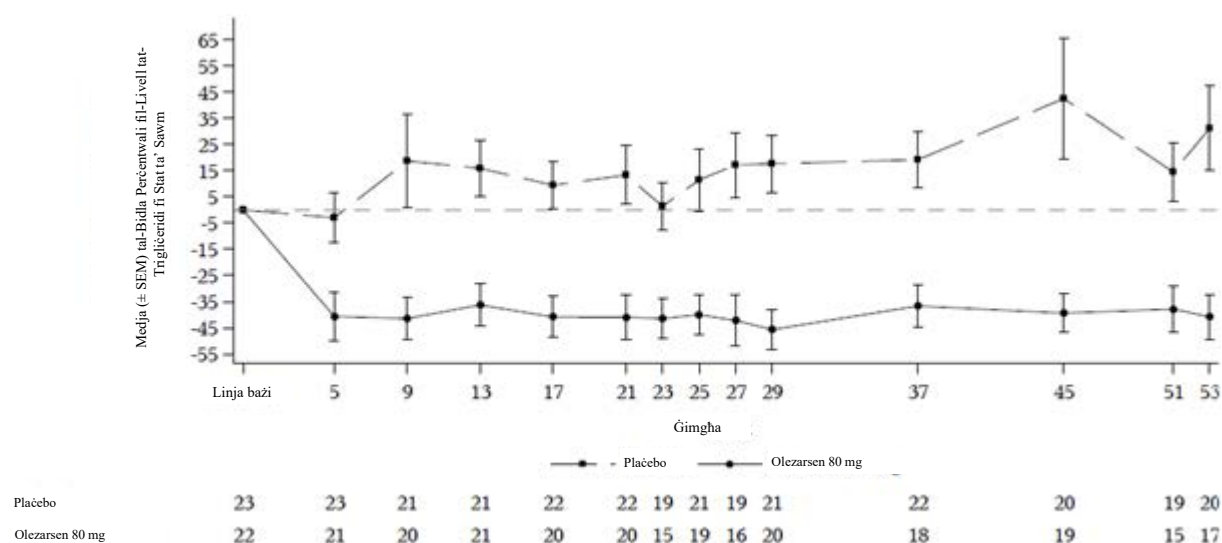
Nota: Ir-riżultati tal-analiżi kienu bbażati fuq analiżi tal-mudell ta' kovarjanza bit-trattament, iż-żewġ fatturi ta' stratifikazzjoni tal-għażla b'mod każwali, storja medika preċedenti ta' pankreatite fl-10 snin ta' qabel l-iskrinjar (iva vs. le), trattament preċedenti bl-ASO mhux konjugat (iva vs. le) bħala l-effetti fissi u l-valur tal-linja bażi trasformat b' log bħala kovarjat. Id-data nieqsa għet imdahhla bl-użu ta' imputazzjoni ta' washout tal-plaċebo. Is-CIs ta' 95% tad-differenzi bejn it-trattamenti ġew ikkalkulati bl-użu ta' stimatur tal-varjanza robust.

* Intlaħaġ sinifikat statistiku (valur $p < 0.05$).

† Intlaħaġ sinifikat nominali (valur $p < 0.05$).

Il-bidla perċentwali agġustata fir-rigward tal-plaċebo fil-livelli tat-TG mil-linja bażi f'xahar 12 fil-grupp ittrattat b'olezarsen 80 mg kienet nominalment sinifikanti (Tabella 2). Wara l-ġhoti ta' doża ta' olezarsen 80 mg kull 4 ġimħat, kien osservat tnaqqis fl-apoC-III fi stat ta' sawm fl-ewwel valutazzjoni (ġimħa 5). Il-bidla perċentwali kkoreġuta għall-plaċebo mil-linja bażi kienet -57%, -69%, -74%, u -81% f'xhur 1, 3, 6, u 12, rispettivament. F'xahar 6 intwera tnaqqis fil-livelli ta' apoB-48 u mhux-HDL-C fil-grupp ittrattat b'olezarsen 80 mg u dan inżamm f'xahar 12. Bidliet medji perċentwali fil-livelli ta' TG mil-linja bażi maż-żmien urew effett konsistenti ta' tnaqqis matul il-perjodu ta' trattament ta' 12-il xahar (Figura 1).

Figura 1: Tibdil perċentwali fit-trigliceridi fi stat ta' sawm maż-żmien (il-prova Balance)



Matul il-perjodu ta' trattament ta' 12-il xahar, l-inċidenza numerika ta' pankreatite f'pazjenti ttrattati b'olezarsen 80 mg kienet aktar baxxa meta mqabbla mal-plaċebo (pazjent wiehed esperjenza avveniment wiehed ta' pankreatite akuta agġudikata fil-grupp ta' olezarsen 80 mg meta mqabbel ma' 11-il avveniment esperjenzati minn 7 pazjenti fil-grupp tal-plaċebo). Iż-żmien għall-ewwel avveniment ta' pankreatite kien itwal fil-grupp ta' olezarsen 80 mg (357 jum) meta mqabbel mal-plaċebo (9 ijiem). Ir-rata medja ta' avveniment ta' pankreatite għal kull 100 sena ta' pazjent kienet 4.37 għall-grupp totali ta' olezarsen (grupp ta' 80 mg u ta' 50 mg) meta mqabbla ma' 36.31 għall-grupp tal-plaċebo. Il-proporzjon tar-rata medja ta' avveniment ta' pankreatite għal olezarsen totali mqabbel mal-plaċebo kien 0.12 (CI ta' 95%: 0.022, 0.656).

Popolazzjoni anzjana

Fi provi kliniċi, 111-il pazjent (38%) ittrattati b'olezarsen kellhom ≥ 65 sena. B'mod ġenerali, ma ġewx osservati differenzi fis-sigurtà jew l-effikaċja bejn dawn il-pazjenti u pazjenti adulti iżgħar.

Immunogeniċità

Fil-prova Balance, b'tul tat-trattament sa 53 ġimgha, antikorpi kontra l-medicina (ADA, anti-drug antibodies) ġew identifikati b'mod komuni ħafna, bi 18 minn 43 (42%) pazjent ittrattati b'olezarsen jiżviluppaw ADAs li rriżultaw mit-trattament. Ma ġiet osservata l-ebda evidenza tal-impatt tal-ADA fuq il-farmakodinamika, is-sigurtà, jew l-effikaċja; madankollu, id-data hija limitata.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'olezarsen f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' FCS (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-proprietajiet farmakokinetiċi (PK) ta' olezarsen ġew evalwati wara l-ġħoti taħt il-ġilda ta' dożi singoli u multipli (darba kull ġimgha, u darba kull 4 ġimghat) f'individwi f'saħħithom u dożi multipli (darba kull 4 ġimghat) f'pazjenti b'FCS.

Il-konċentrazzjoni massima ta' olezarsen (C_{max} , maximum concentration) u l-erja taħt il-kurva (AUC, area under the curve) urew żieda kemxejn akbar minn dik proporzjonali għad-doża wara dożi singoli mogħtija taħt il-ġilda li kienu jvarjaw minn 10 sa 120 mg (jiġifieri, 0.13- sa 1.5 darbiet tad-doża rakkomandata) f'voluntiera f'saħħithom.

L-istimi tal-popolazzjoni (medja $\pm$ SD) tas- C_{max} fi stat fiss, u l-AUC fuq l-intervall tad-dożaġġ (AUC_{τ}) kienu 883 ± 662 ng/mL u 7440 ± 3880 ng*siegha/mL, rispettivament, wara dożaġġ ta' 80 mg fix-xahar f'pazjenti b'FCS. Ma ġiet osservata l-ebda akkumulazzjoni tas- C_{max} u l-AUC ta' olezarsen wara dożaġġi ripetuti (darba kull 4 ġimghat).

Assorbiment

Wara l-ġħoti taħt il-ġilda, olezarsen jiġi assorbit malajr biż-żmien sal-konċentrazzjoni massima fil-plażma ta' madwar sagħtejn wara l-ġħoti tad-doża, abbażi ta' stimi tal-popolazzjoni.

Distribuzzjoni

Huwa mistenni li wara dożaġġ mogħti taħt il-ġilda, id-distribuzzjoni ta' olezarsen tkun primarjament għall-fwied u l-kortiċi tal-kliwi. Olezarsen huwa marbut mal-proteini tal-plażma fil-bniedem ($> 99\%$) *in vitro*. L-istimi tal-popolazzjoni għall-volum ċentrali apparenti tad-distribuzzjoni huwa 91.9 L u l-volum periferali apparenti tad-distribuzzjoni huwa 2960 L.

Bijotrasformazzjoni

Olezarsen mhuwiex substrat għal metabolizmu mis-CYP, u huwa metabolizzat minn endo- u exonucleases għal frammenti qosra ta' oligonukleotid ta' daqsijiet differenti.

Eliminazzjoni

Il-half-life tal-eliminazzjoni terminali hija ta' madwar 4 ġimghat.

Il-frazzjoni medja ta' ASO mhux mibdul eliminat fl-awrina kienet inqas minn 1% tad-doża mogħtija fi żmien 24 siegha.

Immunogeniċità

L-inċidenza osservata ta' ADA hija dipendenti ħafna fuq is-sensittività u l-ispeċifiċità tal-assaġġ. Fil-prova Balance, il-preżenza ta' ADAs m'affettwax is- C_{max} ta' olezarsen fil-plażma iżda żiedet il-konċentrazzjonijiet minimi (C_{trough}).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Ma sarux provi kliniċi formali biex jinvestigaw l-effett ta' indeboliment tal-kliwi fuq il-PK ta' olezarsen. Analizi farmakokinetika u farmakodinamika tal-popolazzjoni ma wrietx differenzi klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika jew il-farmakodinamika ta' olezarsen abbażi ta' indeboliment tal-kliwi ħafif u moderat ($eGFR \geq 30$ sa < 90 mL/min/1.73 m²).

Olezarsen ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever jew mard tal-kliwi tal-aħħar stadju.

Indeboliment tal-fwied

Ma sarux provi kliniċi formali biex jinvestigaw l-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq il-PK ta' olezarsen. Analizi farmakokinetika u farmakodinamika tal-popolazzjoni ma wrietx differenzi klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika jew il-farmakodinamika ta' olezarsen abbażi ta' indeboliment tal-fwied ħafif (bilirubina totali $\leq$ ULN b'AST $>$ ULN; jew bilirubina totali $>$ 1.5 $\times$ ULN ma' kwalunkwe AST).

Olezarsen ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever.

Età, ġeneru, piż u razza

Abbażi ta' analizi farmakokinetika u farmakodinamika tal-popolazzjoni, il-piż tal-ġisem (minn 45 sa 131 kg), il-ġeneru, u r-razza m'għandhom l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq l-esponiment ta' olezarsen jew it-tnaqqis ta' apoC-III u t-trigliceridi fi stat fiss.

Ma ġiet osservata l-ebda differenza b'mod globali fil-farmakokinetika bejn pazjenti adulti u anzjani (età ≥ 65 sena).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fi studji fl-annimali bil-forma mhux konjugata ta' olezarsen, volanesorsen, id-data disponibbli wriet li kien hemm eliminazzjoni ta' ammonti żgħar ħafna ta' volanesorsen fil-ħalib tas-sider. Minħabba l-bijodisponibilità orali baxxa ta' volanesorsen, huwa meqjus li f'tit hemm probabbiltà li dawn il-konċentrazzjonijiet baxxi fil-ħalib jirriżultaw f'esponiment sistemiku mit-treddigh.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium dihydrogen phosphate (E339)
Disodium hydrogen phosphate (E339)
Sodium chloride
Water for injections
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH) (E524)
Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH) (E507)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Aħżen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tryngolza jista' jinħażen fil-pakkett oriġinali barra l-friġġ (sa temperatura ta' 30 °C) għal mhux aktar minn 6 ġimgħat. Jekk ma jintużax fi żmien 6 ġimgħat, għandu jintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

0.8 mL soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa tal-ħġieġ tat-tip I b'labra tal-azzar inossidabbli bil-kannula tal-injezzjoni diġà mwahħla, protezzjoni riġida tal-labra, u tapp tal-plaġer ta' elastomer ta' klorobutil silikonizzat. Is-siringa hija immuntata f'pinna mimlija għal-lest b'doża waħda li tintrema wara l-użu.

Id-daqs tal-pakkett huwa ta' pinna mimlija għal-lest.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Il-pinna mimlija għal-lest b'doża waħda għandha titneħħa mill-friġġ (2 °C sa 8 °C) mill-inqas 30 minuta qabel tintuża biex b'hekk tilhaq it-temperatura tal-kamra (sa temperatura ta' 30 °C) qabel l-injezzjoni. Metodi oħra ta' tishin (eż. ilma sħun jew microwave) m'għandhomx jintużaw.

Il-prodott mediċinali għandu jiġi spezzjonat viżwalment qabel ma jingħata. Is-soluzzjoni għandha tkun likwida ċar u bla kulur sa isfar. Huwa normali li wiehed jara b'żiejaq tal-arja fis-soluzzjoni. Jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra jew ikun fiha frak viżibbli, il-kontenut m'għandux jiġi injettat u l-prodott mediċinali għandu jittiehed lura l-ispiżerija. Tużax jekk is-soluzzjoni tidher li tkun iffriżata.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1969/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA – PAKKETT WIEHED****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tryngolza 80 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest
olezarsen

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pinna mimlija għal-lest b'doża waħda fiha 80 mg olezarsen (bħala olezarsen sodium) f'0.8 mL soluzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sodium dihydrogen phosphate, disodium hydrogen phosphate, sodium chloride, water for injections, hydrochloric acid, u sodium hydroxide. Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
Pinna waħda mimlija għal-lest

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ta' darba biss
Użu għal taht il-ġilda
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Iftaħ hawn

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Ahžen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Data tar-rimi (għall-ħażna sa temperatura ta' 30 °C): ____/____/____

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1969/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Tryngolza

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN PINNA MIMLIJA GHAL-LEST
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Tryngolza 80 mg injezzjoni
olezarsen
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.8 mL (doża wahda)

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Tryngolza 80 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest olezarsen

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Tryngolza u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Tryngolza
3. Kif għandek tuża Tryngolza
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Tryngolza
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Tryngolza u għalxiex jintuża

Tryngolza huwa mediċina li tbiddel il-mod kif il-ġisem iktar ix-xaħmijiet (l-hekk imsejha mediċina li tbaxxi l-lipidi). Fih is-sustanza attiva olezarsen.

Jintuża flimkien ma' restrizzjonijiet tad-dieta sabiex jgħin biex jiġu ttrattati persuni ta' 18-il sena u aktar bis-sindrome ta' kilomikronemija familjali (FCS, familial chylomicronemia syndrome). FCS hija marda li tintiret li tirriżulta f'livelli għoljin b'mod anormali ta' xaħmijiet imsejha trigliċeridi fid-dem. Dan jista' jwassal għal infjammazzjoni tal-frixa, li tikkawża wġiħ qawwi, ħsara permanenti lill-frixa, u li tista' tkun ta' periklu għal hajja.

Olezarsen jaħdem billi jimblokka l-produzzjoni tal-molekula li tnaqqas it-tneħħija tat-trigliċeridi. B'dan il-mod, jgħin biex ibaxxi l-livelli tat-trigliċeridi fid-dem u jista' jgħin biex inaqqas l-okkorrenza ta' pankreatite akuta (infjammazzjoni tal-frixa).

Inti tingħata Tryngolza biss jekk it-testijiet ġenetiċi jkunu kkonfermaw li għandek FCS.

Tryngolza jista' jingħata wara li tkun diġà rċevajt mediċini oħra użati biex ibaxxu l-livelli tat-trigliċeridi fid-dem u wara li tkun żammejt ma' dieta b'kontenut baxx tax-xaħm mingħajr ma kien hemm wisq effett.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Tryngolza

Tużax Tryngolza

- jekk inti allergiku għal olezarsen jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tuża Tryngolza jekk ikollok xi waħda mill-problemi mediċi li ġejjin:

- Xi problema fil-fwied jew fil-kliewi.
- Numru baxx ta' plejtlits fid-demm tiegħek. Il-plejtlits huma tip ta' ċellula tad-demm li jingħaqdu flimkien biex jgħinu fit-tagħqid tad-demm.

Reazzjonijiet allergiċi

Tryngolza jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi serji. Ieqaf uża Tryngolza u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa sintomi ta' reazzjoni allergika serja (ara sezzjoni 4).

Tfal u adolexxenti

Tużax Tryngolza jekk għandek inqas minn 18-il sena. Olezarsen ma ġiex studjat f'pazjenti li għandhom inqas minn 18-il sena u mhux magħruf kif se taffettwahom din il-mediċina.

Mediċini oħra u Tryngolza

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Tryngolza jista' jintuża ma' mediċini oħra li jibaxxu l-lipidi, pereżempju l-istatini u l-fibrati.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Mhux magħruf jekk din il-mediċina tistax tagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf. Ikun aħjar jekk ma tużax Tryngolza jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva.

Mhux magħruf jekk olezarsen jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Mhux magħruf jekk din il-mediċina tistax taffettwa tarbija tat-twelid/tarbija li qed tiġi mreddgħa. Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew qed tippjana li tredda'; it-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiehu din il-mediċina jew tredda' abbażi ta' x'inhu l-aħjar għalik u għat-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tryngolza m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

Sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 80 mg, jiġifieri essenzjalment "ħielsa mis-sodium".

3. Kif għandek tuża Tryngolza

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Waqt it-trattament b'Tryngolza, għandek tkompli fuq id-dieta b'kontenut baxx ħafna tax-xaħam li jkun irrakkomandalek it-tabib tiegħek

Id-doża rakkomandata hija 80 mg darba fix-xaħar; id-doża għandha tingħata fl-istess jum kull xaħar.

Tryngolza għandu jiġi injettat taht il-ġilda (għoti għal taht il-ġilda) fiż-żoni ta' żaqkek (l-addome), in-naħa ta' quddiem tal-parti ta' fuq ta' riġlejk, jew in-naħa ta' wara tal-parti ta' fuq ta' dirgħajk. Inti jew il-persuna li tiehu ħsiebek ser tiġu mharrġa dwar kif tużaw Tryngolza skont l-istruzzjonijiet dwar l-użu pprovduti fit-tmiem ta' dan il-fuljett. Meta tinjetta din il-mediċina int stess, tista' tinjettaha biss taht il-ġilda ta' żaqkek jew tal-parti ta' fuq ta' riġlejk. Injezzjoni fin-naħa ta' wara tal-parti ta' fuq tad-driegħ tista' tingħatalek biss minn fornitur tal-kura tas-saħħa jew mill-persuna li tiehu ħsiebek.

Kull pinna mimlija għal-lest b'doża waħda ta' din il-medicina tagħtik doża ta' 80 mg f'0.8 mL. Il-pinna tista' tintuża darba biss u għandha tintrema wara l-użu.

Qabel ma tuża din il-medicina, huwa importanti li taqra, tifhem, u ssegwi mill-qrib l-istruzzjonijiet dwar l-użu pprovduti fl-aħħar ta' dan il-fuljett.

Tużax din il-medicina jekk is-soluzzjoni tidher iffriżata, tkun imċajpra jew ikun fiha l-frak; hi għandha tkun likwidu ċar u bla kulur sa isfar. Jista' jkun li tara b'żiejaq tal-arja fis-soluzzjoni, dan huwa normali.

M'għandekx tinjetta:

- eqreb minn 2 pulzieri (5 cm) miż-żokra.
- fil-ġilda jekk tkun imbenġla, tenera, hamra jew iebsa.
- f'ċikatriċi jew ġilda fejn ikun hemm xi ferita.

Jekk tuża Tryngolza aktar milli suppost

Jekk tinjetta wisq Tryngolza, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek, jew mur fid-dipartiment tal-emergenza tal-isptar minnufih, anki jekk ma jkunx hemm sintomi. Int se tiġi mmonitorjat u tingħata kura ta' appoġġ, jekk meħtieġ. Ġib il-kartuna tal-medicina jew il-pinna miegħek.

Jekk tinsa tuża Tryngolza

Jekk tinsa tiehu d-doża tiegħek ta' Tryngolza, injetta d-doża tiegħek li jmiss kemm jista' jkun malajr u waa kompli hu l-injezzjonijiet tiegħek ta' kull xahar. Jekk għandek mistoqsijiet dwar l-iskeda tad-dożaġġ tiegħek, ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

Jekk tieqaf tuża Tryngolza

M'għandekx tieqaf tuża Tryngolza sakemm ma tkunx l-ewwel iddiskutejt mat-tabib tiegħek dwar dan.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

Jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih:

- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva). Dawn jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja. Is-sintomi ta' reazzjoni allergika jistgħu jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs, tagħfis fil-grizmejn, nefha tal-wieċċ, tax-xufftejn, tal-ħalq, tal-ilsien u/jew tal-gerżuma, ħmura tal-ġilda, u tertir ta' bard.

Effetti sekondarji oħra

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- uġiġħ ta' ras
- uġiġħ, skumdità, jew ebusija fil-ġogi tiegħek (artralġija)
- ħmura (eritema) fis-sit tal-injezzjoni
- tqalliġħ (rimettar).

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- uġiġħ fil-muskoli (mijalġija)

- bidla fil-kulur tal-ġilda fis-sit tal-injezzjoni
- tertir (tertir ta' bard)
- uġiġh fis-sit tal-injezzjoni
- nefha fis-sit tal-injezzjoni.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħżen Tryngolza

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kartuna u tal-pinna mimlija għal-lest wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tryngolza jista' wkoll jinħażen fil-pakkett oriġinali barra l-friġġ (sa temperatura ta' 30 °C) għal mhux aktar minn 6 ġimgħat. Jekk qed taħżen Tryngolza barra mill-friġġ, iktib id-data tar-rimi fuq il-kartuna ta' barra. Id-data tar-rimi hija massimu ta' 6 ġimgħat wara li toħroġ il-medicina mill-friġġ, u għandha tinkiteb fl-isparju indikat għall-ħażna sa temperatura ta' 30 °C. Jekk id-data ta' skadenza fuq it-tikketta tal-pinna mimlija għal-lest jew id-data tar-rimi fuq il-kartuna tkun għaddiet, tużax il-pinna mimlija għal-lest u armiha.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Tryngolza

- Is-sustanza attiva hi olezarsen. Kull pinna mimlija għal-lest b'doża waħda fiha 80 mg olezarsen f'soluzzjoni ta' 0.8 mL.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma sodium dihydrogen phosphate (E339), disodium hydrogen phosphate (E339), sodium chloride, water for injections, sodium hydroxide (E524), hydrochloric acid (E507) (ara sezzjoni 2 taħt "Sodium").

Kif jidher Tryngolza u l-kontenut tal-pakkett

Tryngolza huwa soluzzjoni għall-injezzjoni ċara, bla kulur sa safra f'pinna ta' doża waħda, mimlija għal-lest li tintrema wara l-użu. Kull pinna mimlija għal-lest fiha 0.8 mL soluzzjoni.

Daqs tal-pakkett ta' pinna waħda mimlija għal-lest.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

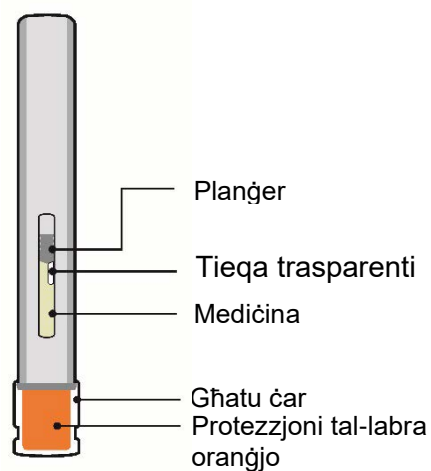
Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

Tryngolza hija injezzjoni mogħtija taħt il-ġilda b'pinna mimlija għal-lest b'doża waħda li tintrema wara l-użu.

M'għandekx tuża Tryngolza qabel ma tifhem kompletament il-proċedura deskritta hawn taħt. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif tuża Tryngolza, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermieri tiegħek.

Pinna mimlija għal-lest b'doża waħda



Provvisti ohra (mhux inklużi)



Lesti biex tinjetta Tryngolza

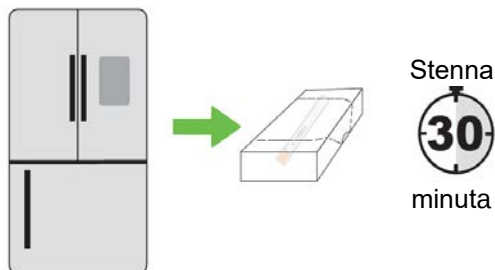
Pass 1 Nehhi mill-frigġ

a) Nehhi l-pinna mimlija għal-lest mill-frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

b) **Żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-kartuna oriġinali u halli li l-pinna mimlija għal-lest tilhaq it-temperatura tal-kamra (sa temperatura ta' 30°C) għal 30 minuta qabel tinjetta.**

Tippruvax tgħaġġel il-proċess tat-tishin billi tuża xi sors ieħor tas-shana, bħal microwave jew ilma sħun.

Jekk taħzen Tryngolza barra mill-frigġ, ikteb id-data tar-rimi fuq il-kartuna ta' barra. Id-data tar-rimi hija massimu ta' 6 ġimgħat wara li toħroġ il-mediċina mill-frigġ, u għandha tinkiteb fl-ispazju indikat għall-ħażna sa temperatura ta' 30°C .



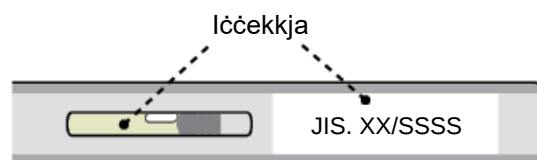
Pass 2 Ispezzjona l-mediċina

a) Iċċekkja d-data ta' skadenza ("JIS"). Tużax Tryngolza jekk id-data "JIS" jew tar-rimi fuq il-kartuna tkun għaddiet.

b) Iċċekkja l-mediċina mit-tieqa trasparenti. Il-mediċina għandha tkun likwidu ċar u bla kulur sa isfar. M'għandux ikun hemm frak. Huwa normali li wiehed jara b'żiejaq tal-arja fis-soluzzjoni.

M'għandekx tuża l-pinna mimlija għal-lest jekk:

- m'hemmx l-ġhatu ċar jew mhuwiex imwahħal.
- id-data ta' meta tiskadi ("JIS") jew id-data tar-rimi tkun għaddiet.
- il-mediċina tidher iffriżata, tilfet il-kulur, jew fiha l-frak.
- il-pinna mimlija għal-lest tidher li għandha xi ħsara.



Pass 3 Aghżel is-sit tal-injezzjoni

a) Aghżel sit tal-injezzjoni fuq l-istonku jew fuq in-naħa ta' quddiem tal-koxxa.

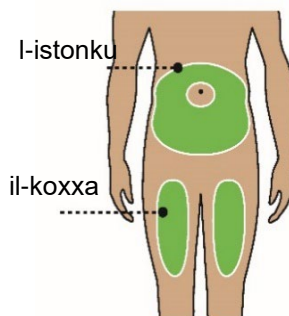
b) In-naħa ta' wara tal-parti ta' fuq tad-driegħ tista' tintgħażel biss mill-persuni li jieħdu ħsieb lill-pazjent.

M'ghandekx tinjetta:

eqreb minn 2 pulzjeri (5 cm) miż-żokra. f'parti tal-ġilda li tkun imbenġla, tenera, ħamra jew iebsa.

f'ċikatriċi jew ġilda fejn ikun hemm xi ferita.

Għal kulħadd



Għall-persuni li jieħdu ħsieb lill-pazjent biss

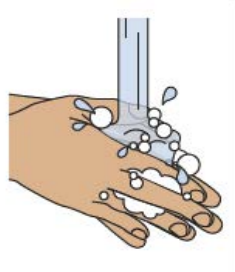


Pass 4 Aħsel idejx u naddaf is-sit tal-injezzjoni

a) Aħsel idejx bis-sapun u l-ilma.

b) Naddaf is-sit tal-injezzjoni b'wipe bl-alkoħol b'moviment ċirkolari. Ħalli l-ġilda tinxf.

M'ghandekx tmiss il-ġilda mnaddfa qabel tinjetta.



Kif tinjetta Tryngolza

Pass 5 Nehħi u armi l-ġhatu ċar

a) Żomm il-pinna mimlija għal-lest min-nofs bl-ġhatu ċar iħares lil hinn minnek.

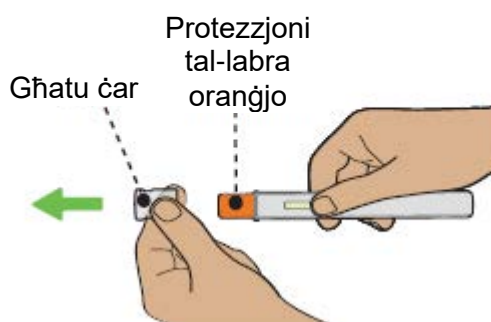
b) Nehħi l-ġhatu ċar billi tigbdu dritt 'l barra. **M'ghandekx** iddawru biex tneħħih. Il-labra tinsab ġewwa l-protezzjoni oranġjo tal-labra.

c) Armi l-ġhatu ċar fil-kontenitur taż-żibel jew tal-oġġetti li jaqtgħu u bil-ponta.

Tneħħix l-ġhatu ċar qabel ma tkun wasalt biex injetta.

Tergax tpoġġi l-ġhatu fuq il-pinna mimlija għal-lest.

Timbottax il-protezzjoni tal-labra oranġjo mal-id jew is-saba'.



Pass 6 Ibda l-injezzjoni

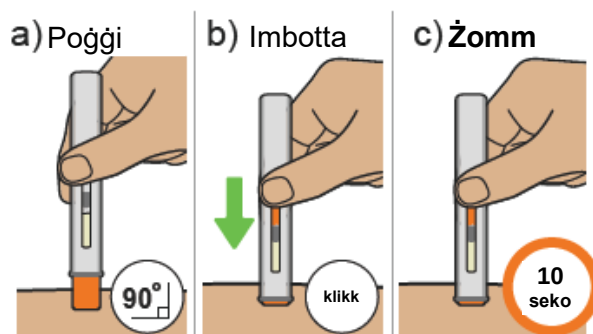
a) Żomm il-pinna mimlija għal-lest f'id waħda. Poġġi l-protezzjoni tal-labra oranġjo f'angolu ta' 90 grad mal-ġilda tiegħek. Kun żgur li tkun tista' tara t-tieqa trasparenti.

b) Imbotta sew u żomm il-pinna mimlija għal-lest dritta mal-ġilda. Se tisma' klikk hekk kif tibda l-injezzjoni.

Jista' jkun li tisma' klikk oħra. Dan huwa normali. Il-proċedura mhix lesta.

c) Żomm il-pinna mimlija għal-lest mal-ġilda għal 10 sekondi biex tiżgura li d-doża tkun ingħatat kollha.

M'għandekx iċċaqlaq, iddawwar jew tibdel l-angolu tal-pinna mimlija għal-lest waqt l-injezzjoni.



Pass 7 Lesti l-injezzjoni

a) Iċċekkja li l-virga tal-plaġer oranġjo tkun imxiet 'l isfel u mljet it-tieqa trasparenti kollha. Jekk il-virga tal-plaġer oranġjo ma tkunx qed timla t-tieqa trasparenti, jista' jkun li ma tkunx haadt id-doża sħiħa.

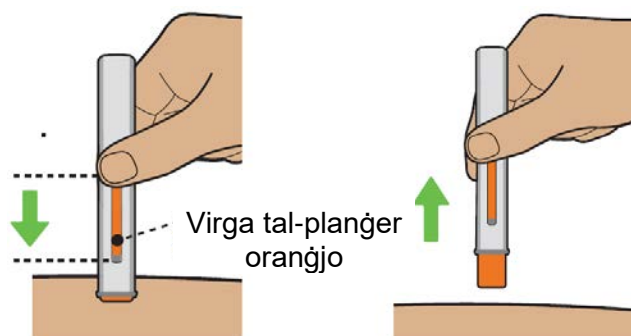
Jekk jiġri hekk jew jekk għandek xi thassib iehor, ikkuntattja lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek.

b) Nehħi l-pinna mimlija għal-lest billi terfagħha dritt 'il fuq. Wara li titneħħa minn mal-ġilda, il-protezzjoni tal-labra oranġjo tillokkja fil-post u tghatti l-labra.

c) Jista' jkun hemm ammont żgħir ta' demm jew likwidu fejn injettajt. Dan huwa normali.

Jekk ikun hemm bżonn, aghfas ballun tat-tajjar jew garża fuq iż-żona u applika faxxa żgħira.

Tergax tuża l-pinna mimlija għal-lest.



Kif tarmi Tryngolza

Pass 8 Armi l-pinna mimlija għal-lest

Poġġi l-pinna mimlija għal-lest użata f'kontenitur għall-oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu minnufih wara l-użu.

Tarmix il-pinna mimlija għal-lest fl-iskart domestiku tiegħek.

Tirriċiklax il-kontenitur użat għar-rimi ta' oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu.



Tergax tuża l-pinna mimlija għal-lest jew l-għatu ċar.

Jekk m'għandekx kontenitur għal oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu, tista' tuża kontenitur domestiku li huwa:

magħmul minn plastik li jiflaħ għall-istrapazz,
jista' jingħalaq b'għatu li jagħlaq sew, huwa rezistenti għat-titqib, u li oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu ma jkunux jistgħu joħorġu minnu,
jibqa' wieqaf dritt u stabbli waqt l-użu,
ma jnixxix, u
ttikkettat sew biex iwissi li hemm skart perikoluż ġewwa l-kontenitur.

Meta l-kontenitur tiegħek għar-rimi ta' oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu ikun kważi mimli, ikollok bżonn issegwi l-linji gwida lokali tiegħek għall-mod it-tajjeb ta' kif tarmi l-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu. Jista' jkun hemm liġijiet lokali dwar kif għandek tarmi pinen mimlijin għal-lest użati. Staqsi lill-ispjazzar tiegħek jew ara s-sit elettroniku tal-gvern lokali tas-saħħa pubblika tiegħek (fejn disponibbli) għal aktar dettalji dwar kif għandek tarmi l-oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu fil-lokalità tiegħek.

ANNEX IV

KONKLUŻJONIJIET DWAR SIMILARITÀ U DEROGA PPREŻENTATI MILL-AĠENZIJA EWROPEA GHALL-MEDIĊINI

Konklużjonijiet ippreżentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:

- **Similarità**

Is-CHMP huwa tal-fehma li Tryngolza hu simili għal prodott(i) mediċinali orfni awtorizzat(i) fis-sens tal-Artikolu 3 tar-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 847/2000 kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni.

- **Deroga**

Is-CHMP huwa tal-fehma li skont l-Artikolu 8 tar-Regolament (KE) Nru 141/2000 u l-Artikolu 3 tar-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 847/2000 id-deroga li ġejja stabbilta fl-Artikolu 8.3 tal-istess Regolament tapplika kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni:

l-applikant jista' jistabbilixxi fl-applikazzjoni li l-prodott mediċinali, minkejja li huwa simili għal Waylivra, huwa aktar sigur, aktar effettiv jew inkella klinikament superjuri (kif definit fl-Artikolu 3 tar-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 847/2000) għall-istess indikazzjoni terapewtika.