

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tryngolza 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte endosepenn inneholder 80 mg olezarsen (som olezarsennatrium) i 0,8 ml oppløsning.

Hver ml inneholder 100 mg olezarsen (som olezarsennatrium).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs til gul oppløsning med en pH på ca. 7,4 og osmolaritet på ca. 290 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Tryngolza er indisert som et supplement til diett hos voksne pasienter ved behandling av genetisk bekreftet familiært kylomikronemisyndrom (FCS).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den anbefalte dosen av olezarsen er 80 mg administrert ved subkutan injeksjon én gang i måneden.

Glemt dose

Dersom en dose blir glemt, skal Tryngolza administreres så snart som mulig. Dosering med månedlige intervaller skal gjenopptas fra datoen for den siste administrerte dosen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter ≥ 65 år gammel (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet [eGFR] ≥ 30 til < 90 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 5.2).

Olezarsen har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom og skal kun brukes hos disse pasientene dersom den forventede kliniske nytten oppveier for risikoen.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin $\leq$ øvre normalgrense [ULN] med aspartataminotransferase [ASAT] $>$ ULN, eller totalbilirubin $>$ 1–1,5 $\times$ ULN med enhver ASAT) (se pkt. 5.2).

Olezarsen har ikke blitt undersøkt hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon og skal kun brukes hos disse pasientene dersom den forventede kliniske nytten oppveier for risikoen.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av dette legemidlet hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Dette legemidlet er kun beregnet til subkutan bruk. Det skal ikke administreres intramuskulært.

Hver ferdigfylte penn er kun til engangsbruk.

Pasienter og/eller omsorgspersoner skal læres opp i administrasjon av dette legemidlet i henhold til den detaljerte bruksanvisningen som finnes på slutten av pakningsvedlegget.

Dette legemidlet skal administreres i abdomen eller foran på låret. Baksiden av overarmen kan også brukes som injeksjonssted hvis helsepersonell eller en omsorgsperson administrerer injeksjonen. Det skal ikke injiseres i hudområder med blåmerker, hud som er øm, rød eller hard, inn i arrvev eller skadet hud. Området rundt navlen skal også unngås.

Det er mulig at enkelte pasienter ikke responderer på behandlingen etter 6 måneder. I slike tilfeller skal forskrivende lege overveie seponering av olezarsen på et individuelt grunnlag.

For instruksjoner om håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner (inkludert symptomene diffust erytem og frysninger) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Tryngolza (se pkt. 4.8). Hvis en alvorlig overfølsomhetsreaksjon oppstår, må Tryngolza seponeres umiddelbart og hensiktsmessig behandling igangsettes.

Generelt

Det er begrenset mengde sikkerhetsdata på bruk av olezarsen hos FCS-pasienter på tidspunktet for utstedelse av markedsføringstillatelsen. Selv om ingen alvorlig risiko for trombocytopeni, hepatotoksisitet eller renal toksisitet ble identifisert under den kliniske utviklingen, har disse bivirkningene vært observert med enkelte antisense-oligonukleotider og kan ikke fullstendig utelukkes.

Bruk hos pasienter med lavt trombocytaltall

Enkelte pasienter med FCS har tendens til variabilitet i trombocytaltallet over tid som en naturlig del av sykdomsforløpet og sykdomsprogresjonen. Det er begrenset mengde data tilgjengelig på bruk av olezarsen hos FCS-pasienter med et trombocytaltall $< 100\,000/\text{mm}^3$.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 80 mg dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

In vitro-studier viser at olezarsen ikke er et substrat eller hemmer av transportører. Det har ingen interaksjoner med legemidler som er sterkt bundne til plasmaproteiner, og er hverken en hemmer eller induser av cytokrom P450 (CYP)-enzymer. Legemidler som inneholder oligonukleotider, inkludert olezarsen, er normalt ikke substrater av CYP-enzymer. Olezarsen forventes derfor ikke å forårsake eller påvirkes av interaksjoner mediert via transportører, plasmabinding eller CYP-enzymer.

Tryngolza kan brukes med andre lipidsenkende legemidler, for eksempel statiner og fibrater.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av olezarsen hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Som et forsiktighetsiltak er det anbefalt å unngå bruk av Tryngolza under graviditet, og kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon.

Amming

Det foreligger ingen informasjon om olezarsen/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker, om effekten av olezarsen på nyfødte/spedbarn som ammes eller effekten av olezarsen på produksjon av morsmelk hos behandlede kvinner (se pkt. 5.3).

Det ukonjugerte antisense-oligonukleotidet (ASO), som deler samme nukleotidsekvens, men mangler N-acetylgalaktosamin (GalNAc), ble påvist i melk hos diegivende mus i svært lave konsentrasjoner. Oligonukleotid-baserte produkter har vanligvis lav oral biotilgjengelighet. På grunn av dette legemidlets lave orale biotilgjengelighet anses det som lite sannsynlig at lave konsentrasjoner i morsmelk hos mennesker vil føre til kliniske relevante konsentrasjoner hos nyfødte/spedbarn som ammes.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data om effekten av dette legemidlet på fertiliteten hos mennesker.

Ingen bivirkninger for olezarsen på fertilitet ble sett hos mus (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Olezarsen har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Hos pasienter med FCS var de vanligst rapporterte bivirkningene under behandling med olezarsen erytem på injeksjonsstedet (17 %), hodepine (16 %), artralgi (15 %) og oppkast (10 %).

Bivirkningstabell

Sikkerhetsdataene beskrevet nedenfor gjenspeiler eksponering for olezarsen hos 89 pasienter med FCS i kliniske utprøvinger som fikk minst én dose med olezarsen. Av disse fikk 77 pasienter behandling i minst 6 måneder og 65 pasienter fikk behandling i minst 12 måneder. Gjennomsnittlig behandling for disse pasientene var 521 dager (variasjonsbredde: 28 til 1 080 dager).

Bivirkninger er oppført etter MedDra organklasser. Bivirkningsfrekvens er definert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$) svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Erytem på injeksjonsstedet	Misfarging på injeksjonsstedet Frysninger Smerter på injeksjonsstedet Hevelse på injeksjonsstedet

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhet

Overfølsomhet har blitt observert med olezarsen. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (inkludert symptomer på bronkospasme, diffust erytem, hevelse i ansikt, urtikaria, frysninger og myalgier) har blitt observert hos 2 pasienter i kliniske studier. Hendelsen var akutt hos begge pasientene, trengte behandling og resulterte i seponering.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Reaksjoner på injeksjonsstedet forekom hos pasienter med FCS behandlet med olezarsen. Disse lokale reaksjonene var for det meste av mild art og bestod av erytem på injeksjonsstedet (17 %), misfarging (9 %), smerter (6 %) og hevelse (5 %). Disse hendelsene er enten selvbegrensende eller kan vanligvis behandles med symptomatisk behandling.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved overdosering skal pasienter settes under tett observasjon og gis støttende behandling, etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: lipidmodifiserende midler, andre lipidmodifiserende midler, ATC-kode: **ennå ikke tildelt**

Virkningsmekanisme

Olezarsen er et triantennært N-acetylgalaktosamin (GalNAc3)-konjugert antisense-oligonukleotid som forårsaker nedbryting av *apolipoprotein C3* (apoC-III) budbringer-ribonukleinsyre (mRNA) via selektiv binding til mRNA, som fører til ribonuklease H1 (RNase H1)-mediert kløyving av apoC-III-mRNA. Olezarsen er fullstendig komplementær til regionen på kromosom 11-posisjonene 116 833 046 til 116 833 065, som tilsvarer genet apoC-III ifølge homo sapiens-genomet fra Ensembl versjon 109 (GRCh38 build). Dette resulterer i spesifikke reduksjoner av serum apoC-III-protein og fører til reduksjoner i triglyserider i plasma. Studier antyder at apoC-III regulerer både triglyseridmetabolismen og hepatisk clearance av kylomikroner og andre triglyserid-rike lipoproteiner.

Farmakodynamiske effekter

Effektene av olezarsen på lipidparametre

I en klinisk fase III-utprøving hos pasienter med FCS (Balance-studien, reduserte administrasjon av olezarsen apoC-III, triglyserider (TG), kylomikrontriglyserider, apolipoprotein B-48 (apoB-48), totalkolesterol (TC) og non-HDL-kolesterol (non-HDL-C). Det økte også HDL (høydensitets lipoprotein)-kolesterol, total apolipoprotein B (apoB) og LDL-C (lavdensitets lipoprotein)-kolesterol. Gjennomsnittlige LDL-C-nivåer forble innen referanseområdet (dvs. < 70 mg/dl) for 74 % av pasientene.

Kardial elektrofysiologi

Ved en dose på 1,5 ganger maksimal anbefalt dose for olezarsen kunne ingen klinisk signifikant forlenging av QT-tid observeres.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten til olezarsen ble undersøkt i en randomisert, multisenter, dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie (Balance-studien) som inkluderte 66 voksne pasienter med FCS. Pasienter ble screenet og inkludert basert på dokumenterte funksjonstapsvarianter i ulike gener man vet forårsaker fullstendig eller delvis funksjonstap hos lipoproteinlipase, et enzym som hydrolyserer TG-er transportert av TG-rike lipoproteiner til frie fettsyrer. Etter en ≥ 4 ukers innkjøringsperiode der pasienter fortsatt fulgte en diett med ≤ 20 g fett per dag, ble pasienter randomisert i forholdet 1 : 1 til kohort A (50 mg) eller kohort B (80 mg), og hver kohort ble deretter ytterligere randomisert i forholdet 2 : 1 til å få henholdsvis olezarsen eller placebo via subkutan injeksjon over en 53 ukers behandlingsperiode.

Hovedkriteriet for inklusjon i studien var: en FCS-diagnose bekreftet med dokumentert homozygot, sammensatt heterozygot eller dobbel heterozygot for funksjonstapsmutasjoner i gener som forårsaker type 1 [som f.eks. lipoproteinlipase (LPL), glykosylfosfatidylinositol-forankret HDL-bindende protein 1 (GPIHBP1), apolipoprotein A5 (APOA5), apolipoprotein C2 (APOC2), glyserol-3-fosfatdehydrogenase 1 (GPD1) eller lipasemodningsfaktor 1 (LMF1)]; og med eller uten en anamnese med pankreatitt. Tidligere pankreatitt er definert som dokumentert diagnose for akutt pankreatitt eller sykehusinnleggelse grunnet sterke abdominale smerter forenlig med akutt pankreatitt og uten

alternativ diagnose, innen 10 år før screening. Inklusjon av pasienter uten en anamnese med pankreatitt ble avgrenset til 35 % (dvs. ≤ 21 av de 60 planlagte pasientene).

Pasientenes demografiske og baseline karakteristika var også generelt like på tvers av de 3 behandlingsgruppene. Totalt 66 pasienter ble inkludert. Gjennomsnittsalderen var 45 år, 38 (58 %) var kvinner, 56 (85 %) etnisk hvite og 59 (89 %) var av ikke-latinamerikansk opprinnelse. Av totalt 66 pasienter hadde 55 (83 %) funksjonstapsmutasjon i LPL-genet, inkludert 40 (61 %) med homozygot LPL-mutasjon, og 11 (17 %) hadde andre kausative varianter i *APOA5*-, *GPIHBP1*-, *LMF1*- og *APOC2*-genene. Andelen pasienter med diabetes ved inklusjonstidspunktet var 32 % i olezarsen 80 mg-gruppen og 14 % i olezarsen 50 mg-gruppen, sammenlignet med 26 % i placebogruppen. På tvers av alle behandlingsgruppene ble de inkluderte pasientene behandlet med statiner (24 %), omega-3-fettsyrer (38 %), fibrater (46 %) eller andre lipidsenkende behandlinger (9 %) ved inklusjon i studien. Pasienter på lipidsenkende behandling måtte ta stabile doser i minst 4 uker før screening og forbli på stabil behandling under hele studien. I tillegg måtte alle pasientene overholde den foreskrevde dietten under hele studien. Syttién prosent (71 %) av alle pasientene hadde en anamnese med dokumentert akutt pankreatitt i de foregående 10 årene. Gjennomsnittlig (standardavvik [SD]) fastende TG-nivå ved baseline var 2 629,5 (1 315,45) mg/dl.

Olezarsen førte til en statistisk signifikant reduksjon i triglyserid-nivåer i 80 mg-gruppen sammenlignet med placebo ved det primære effektendepunktet, definert som prosentvis endring i fastende triglyserider fra baseline til måned 6 (gjennomsnittet av uke 23, 25 og 27), se tabell 2 nedenfor. Olezarsen 50 mg er ikke et godkjent doseringsregime for FCS og ytterligere analyser vises ikke.

Tabell 2: Gjennomsnitt ved baseline (BL) og minste kvadraters gjennomsnittlige prosentvis (%) endringer fra baseline i lipid-/lipoproteinparametre hos pasienter med FCS ved måned 6 og 12 (Balance-studien)

Parameter (mg/dl)	Olezarsen 80 mg N = 22			Placebo N = 23			Olezarsen 80 mg vs. placebo	
	BL	Prosent vis endring måned 6	Prosent vis endring måned 12	BL	Prosent vis endring måned 6	Prosent vis endring måned 12	Behandlingsforskjell (95 % KI)	
							ved måned 6	ved måned 12
Triglyserider	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)
Non-HDL-C	262,9	-19	-28	271,3	+5	+12	-24,2† (-40,5, -7,9)	-39,7† (-63,1, -16,3)

Forkortelser: apoB-48 = apolipoprotein B-48; apoC-III = apolipoprotein CIII; non-HDL-C = non high-density lipoprotein-kolesterol; N = antall pasienter; KI = konfidensintervall; BL = baseline

Merk: Analyseresultatene var basert på en analyse av kovariansmodell med behandling, de to randomiseringsstratifiseringsfaktorene, tidligere pankreatitt i 10 år før screening (ja eller nei), tidligere behandling med ukonjugert ASO (ja eller nei) som de faste effektene og log-transformert baselineverdi som kovariabel. Manglende data ble imputert ved hjelp av placeboutsaskingsimulering. 95 % KI for behandlingsforskjellene ble beregnet ved bruk av en robust variansestimator.

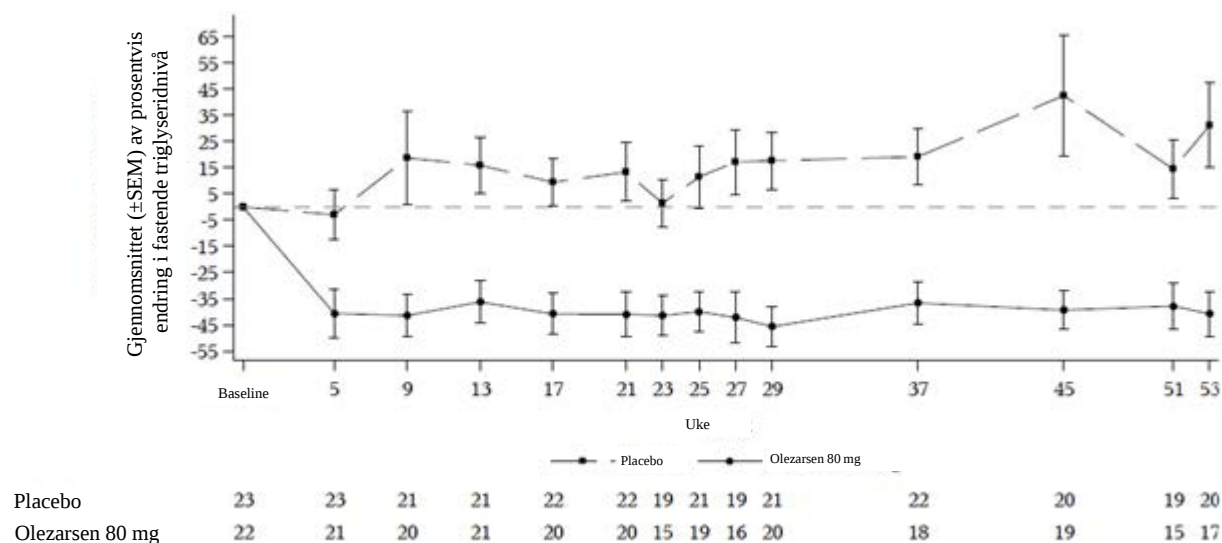
* Nådte statistisk signifikans (p-verdi < 0,05).

† Nådte nominell signifikans (p-verdi < 0,05).

Placebo justert for prosentvis endring i TG-nivåer fra baseline ved måned 12 i gruppen behandlet med olezarsen 80 mg var nominelt signifikant (tabell 2). Etter administrasjon av olezarsen 80 mg-doser hver 4. uke ble en reduksjon i fastende apoC-III observert ved første undersøkelse (uke 5). Placebokorrigert, prosentvis endring fra baseline var henholdsvis -57 %, -69 %, -74 % og -81 % ved måned 1, 3, 6, og 12. Reduksjoner i apoB-48- og non-HDL-C-nivåer i gruppen behandlet med

olezarsen 80 mg ble påvist ved måned 6 og var opprettholdt ved måned 12. Gjennomsnittlig prosentvis endring i TG-nivåer fra baseline over tid viste en konsekvent senkende effekt under den 12 måneders behandlingsperioden (figur 1).

Figur 1: Prosentvis endring i fastende triglyserid over tid (Balance-studien)



Over 12-månedersperioden var tallverdien av pankreatitt-insidens hos pasienter behandlet med olezarsen 80 mg lavere sammenlignet med placebo (1 pasient opplevde 1 hendelse med bedømt akutt pankreatitt i olezarsen 80 mg-gruppen, sammenlignet med 11 hendelser for 7 pasienter i placebogruppen). Tid til første pankreatitt-hendelse var lenger hos olezarsen 80 mg-gruppen (357 dager) sammenlignet med placebo (9 dager). Gjennomsnittlig pankreatitt-hendelsesrate per 100 pasientår var 4,37 for den samlede olezarsen-gruppen (gruppene med 80 mg og 50 mg) sammenlignet med 36,31 for placebogruppen. Gjennomsnittlig pankreatitt-hendelsesrate-ratio for samlet olezarsen til placebo var 0,12 (95 % KI: (0,022, 0,656))

Eldre

I kliniske utprøvinger var 111 (38 %) pasienter behandlet med olezarsen ≥ 65 år gamle. Ingen generelle forskjeller i sikkerhet eller effekt ble observert mellom disse pasientene og yngre voksne pasienter.

Immunogenisitet

I Balance-studien, med en behandlingsvarighet på opptil 53 uker, ble anti-legemiddel-antistoffer (ADA) svært ofte påvist, og 18 av 43 (42 %) pasienter behandlet med olezarsen utviklet behandlingsrelaterte ADA-er. Det ble ikke observert holdepunkter for at ADA hadde innvirkning på farmakodynamikken, sikkerheten eller effekten. Det foreligger imidlertid en begrenset mengde data.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder olezarsen i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av FCS (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske (PK) egenskapene til olezarsen ble evaluert etter subkutan administrasjon av enkeltdoser og flere doser (én gang i uken og én gang hver 4. uke) hos friske forsøkspersoner og flere doser (én gang hver 4. uke) hos pasienter med FCS.

Maksimal konsentrasjon ($C_{\max}$) og areal under kurven (AUC) for olezarsen viste en litt høyere enn doseproporsjonal økning etter subkutane enkeltdoser som varierte fra 10 til 120 mg (dvs. 0,13 til 1,5 ganger anbefalt dose) hos friske frivillige.

Populasjonsestimater (gjennomsnitt $\pm$ SD) av $C_{\max}$ ved steady-state og AUC over doseringsintervallet (AUC_{τ}) var henholdsvis 883 ± 662 ng/ml og $7\,440 \pm 3\,880$ ng*t/ml etter en månedlig dosering på 80 mg hos pasienter med FCS. Ingen akkumulering av $C_{\max}$ og AUC for olezarsen ble observert etter gjentatt dosering (én gang hver 4. uke).

Absorpsjon

Etter subkutan administrasjon absorberes olezarsen raskt og tid til maksimal konsentrasjon i plasma er ca. 2 timer etter dosering, basert på populasjonsestimater.

Distribusjon

Olezarsen forventes å distribueres primært til lever og nyrekorteks etter subkutan dosering. Olezarsen er bundet til plasmaproteiner hos mennesker ($> 99\%$) *in vitro*. Populasjonsestimater for det tilsynelatende sentrale distribusjonsvolumet er 91,9 l og det tilsynelatende perifere distribusjonsvolumet er 2 960 l.

Biotransformasjon

Olezarsen er ikke et substrat for CYP-metabolisme og metaboliseres av endo- og eksonukleaser til korte oligonukleotidfragmenter av varierende størrelser.

Eliminasjon

Den terminale eliminasjonshalveringstiden er ca. 4 uker.

Den gjennomsnittlige brøkdelen av uendret ASO eliminert i urin var mindre enn 1 % av den administrerte dosen innen 24 timer.

Immunogenisitet

Observert insidens av ADA er svært avhengig av analysens sensitivitet og spesifisitet. Tilstedeværelse av ADA i Balance-studien hadde ingen innvirkning på $C_{\max}$ for olezarsen i plasma, men økte bunnkonsentrasjoner (C_{trough}).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen formelle kliniske utprøvinger har blitt gjennomført for å undersøke effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til olezarsen. En farmakokinetisk og farmakodynamisk populasjonsanalyse viste ingen kliniske meningsfulle forskjeller i farmakokinetikken eller farmakodynamikken til olezarsen basert på lett og moderat nedsatt nyrefunksjon ($eGFR \geq 30$ til < 90 ml/min/1,73 m²).

Olezarsen har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen formelle kliniske utprøvinger har blitt gjennomført for å undersøke effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til olezarsen. En farmakokinetisk og farmakodynamisk populasjonsanalyse viste ingen kliniske meningsfulle forskjeller i farmakokinetikken eller farmakodynamikken til olezarsen basert på lett og moderat nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin $\leq$ ULN med ASAT $>$ ULN; eller totalbilirubin $> 1\text{--}1,5 \times$ ULN med enhver ASAT).

Olezarsen har ikke blitt undersøkt hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Alder, kjønn, vekt og etnisk opprinnelse

Basert på den farmakokinetiske og farmakodynamiske populasjonsanalysen har kroppsvekt (variasjonsbredde: 45 til 131 kg), kjønn og etnisk opprinnelse ingen klinisk meningsfull effekt på olezarsen-eksponering eller reduksjoner av apoC-III og triglyserider ved steady-state.

Ingen generelle forskjeller i farmakokinetikken ble observert mellom voksne og eldre pasienter (alder ≥ 65 år).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet.

I dyrestudier av den ukonjugerte formen av olezarsen, volanesorsen, har tilgjengelige data vist utskillelse av svært lave mengder med volanesorsen i melk. På grunn av den lave orale biotilgjengeligheten til volanesorsen er det ansett som usannsynlig at disse lave konsentrasjonene i melk vil resultere i systemisk eksponering fra amming.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Natriumdihydrogenfosfat (E 339)
Dinatriumhydrogenfosfat (E 339)
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker
Natriumhydroksid (til pH-justering) (E 524)
Saltsyre (til pH-justering) (E 507)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Tryngolza kan oppbevares i originalpakningen utenfor kjøleskap (opptil 30 °C) i opptil 6 uker. Hvis det ikke brukes innen 6 uker, skal det kastes.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning i en glassprøyte (type I) med en påsatt kanyle i rustfritt stål, stiv kanylebeskyttelse og stempelpropp av silikonisert klorobutyl-elastomer. Sprøyten er montert i en ferdigfylt endosepenn til engangsbruk.

Pakningsstørrelse: én 80 mg ferdigfylt endosepenn.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Den ferdigfylte endosepennen skal fjernes fra kjøleskapet (2 °C til 8 °C) minst 30 minutter før bruk for å nå romtemperatur (opptil 30 °C) før injeksjonen. Andre oppvarmingsmetoder (f.eks. varmt vann eller mikrobølgeovn) skal ikke brukes.

Legemidlet skal undersøkes visuelt før administrering. Oppløsningen skal være en klar og fargeløs til gul væske. Det er normalt å se luftbobler i oppløsningen. Hvis løsningen er uklar eller inneholder synlige partikler, må innholdet ikke injiseres og legemidlet skal leveres tilbake til apoteket. Ikke bruk hvis oppløsningen virker nedfryst.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1969/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG – ENKELTPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tryngolza 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
olezarsen

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte endosepenn inneholder 80 mg olezarsen (som olezarsennatrium) i 0,8 ml oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumdihydrogenfosfat, dinatriumhydrogenfosfat, natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre og natriumhydroksid. Se pakningsvedlegget for nærmere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 ferdigfylt penn

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Engangsbruk
Subkutan bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

Åpnes her

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Dato for kasting (for oppbevaring opptil 30 °C): ____/____/____

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1969/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Tryngolza

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

FERDIGFYLT PENN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Tryngolza 80 mg injeksjonsvæske
olezarsen
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,8 ml (1 dose)

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Tryngolza 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn olezarsen

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tryngolza er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tryngolza
3. Hvordan du bruker Tryngolza
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tryngolza
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tryngolza er og hva det brukes mot

Tryngolza er et legemiddel som forandrer måten kroppen bryter ned fettstoffer på (et såkalt lipidsenkende legemiddel). Det inneholder virkestoffet olezarsen.

Det brukes sammen med kostholdsrestriksjoner og hjelper i behandlingen av personer fra 18-års alder med familiært kylomikronemisyndrom (FCS). FCS er en arvelig sykdom som fører til unormalt høy konsentrasjon av fettstoffer, kalt triglyserider, i blodet. Dette kan føre til betennelse i bukspyttkjertelen og gi sterke smerter og permanent skade på bukspyttkjertelen, og kan være livstruende.

Olezarsen virker ved å blokkere produksjonen av molekylet som bremser fjerning av triglyserider. Ved å gjøre dette, bidrar det til å senke konsentrasjonen av triglyserider i blodet og kan hjelpe med å redusere forekomst av akutt bukspyttkjertelbetennelse.

Du vil kun bli gitt Tryngolza dersom genetiske undersøkelser bekrefter at du har FCS.

Tryngolza kan gis etter at du allerede har fått andre legemidler for å senke konsentrasjonen av triglyserider i blodet og har holdt deg til et fettfattig kosthold uten særlig virkning.

2. Hva du må vite før du bruker Tryngolza

Bruk ikke Tryngolza:

- dersom du er allergisk overfor olezarsen eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Tryngolza dersom du har noen av følgende helseproblemer:

- Eventuelle lever- eller nyreproblemer.
- Et lavt antall blodplater i blodet. Blodplater er en type blodcelle som klumper seg sammen og får blodet til å levre seg.

Allergiske reaksjoner

Tryngolza kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner. Avbryt bruk av Tryngolza og kontakt umiddelbart legen dersom du utvikler symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon (se avsnitt 4).

Barn og ungdom

Bruk ikke Tryngolza dersom du er under 18 år. Olezarsen har ikke blitt undersøkt hos pasienter under 18 år, og det er ikke kjent hvilken effekt legemidlet vil ha hos dem.

Andre legemidler og Tryngolza

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Tryngolza kan brukes med andre lipidsenkende legemidler, for eksempel statiner og fibrater.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ukjent om dette legemidlet kan skade det ufødte barnet. Det er å foretrekke at du unngår Tryngolza dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon.

Det er ukjent om olezarsen skilles ut i morsmelk. Det er ukjent om dette legemidlet kan påvirke et nyfødt/spedbarn. Snakk med lege før du tar Tryngolza dersom du ammer eller planlegger å amme. Legen vil avgjøre om du skal ta dette legemidlet eller amme basert på hva som er best for deg og barnet.

Kjøring og bruk av maskiner

Olezarsen har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 80 mg dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Tryngolza

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen, apoteket eller sykepleieren har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Du skal fortsette det svært fettfattige kostholdet som legen har anbefalt under behandlingen med Tryngolza.

Den anbefalte dosen er 80 mg én gang i måneden. Dosen bør gis på samme dag hver måned.

Tryngolza skal injiseres under huden (subkutan administrasjon) i mageområdet (abdomen), foran på den øvre delen av beina eller på baksiden av overarmen. Du eller omsorgspersonen din vil bli gitt opplæring i hvordan du bruker Tryngolza i henhold til bruksanvisningen som du finner i slutten av dette vedlegget. Når du selv setter injeksjonen med legemidlet, kan du bare injisere under huden i

mageområdet eller på den øvre delen av beina. Kun helsepersonell eller en omsorgsperson kan sette en injeksjon på baksiden av overarmen.

Hver ferdigfylte endosepenn med dette legemidlet gir deg en dose på 80 mg i 0,8 ml. Pennen kan kun brukes én gang og skal kastes etter bruk.

Før du bruker dette legemidlet, er det viktig at du leser, forstår og nøye følger instruksjonene for bruk som du finner i slutten av dette vedlegget.

Ikke bruk dette legemidlet dersom oppløsningen virker frossent, er uklart eller inneholder synlige partikler. Det skal være en klar og fargeløs til gul væske. Det er mulig du ser luftbobler i væsken – dette er normalt.

Ikke injiser:

- innenfor et område på 5 cm (2 tommer) rundt navlen.
- inn i hud som har blåmerker, er øm, rød eller hard.
- inn i arr eller skadet hud.

Dersom du tar for mye av Tryngolza

Dersom du injiserer for mye av Tryngolza, kontakt lege eller apotek, eller oppsøk umiddelbart et akuttmottak, selv om du ikke har symptomer. Du vil bli overvåket og gitt støttende behandling om nødvendig. Ta med deg legemidlets eske eller penn.

Dersom du har glemt å ta Tryngolza

Dersom dosen med Tryngolza blir glemt, skal du injisere neste dose tas så snart som mulig og deretter fortsette med dine månedlige injeksjoner. Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om doseringsplanen.

Dersom du avbryter behandling med Tryngolza

Ikke avbryt behandling med Tryngolza med mindre du har diskutert dette med legen.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

Kontakt lege umiddelbart dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

- allergiske reaksjoner (overfølsomhet). Disse kan være livstruende. Symptomer på en allergisk reaksjon kan inkludere pustevansker, tilsnørning i halsen, hevelser i ansikt, lepper, munn, tunge og/eller hals, rødhet i huden og frysninger.

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- hodepine
- smerter, sårhet eller stivhet i leddene (artralgi)
- rødhet (erytem) ved injeksjonsstedet
- oppkast

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- muskelsmerter (myalgi)

- endring i hudfarge på injeksjonsstedet
- kuldeskjelvinger (frysninger)
- smerte på injeksjonsstedet
- hevelser på injeksjonsstedet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tryngolza

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten til den ferdigfylte pennen etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Tryngolza kan også oppbevares i originalpakningen utenfor kjøleskap (opptil 30 °C) i opptil 6 uker. Dersom Tryngolza oppbevares utenfor kjøleskapet, skal du skrive dato for kasting på ytteresken. Datoen for kasting er maksimalt 6 uker etter at legemidlet ble tatt ut av kjøleskapet og skal noteres i det angitte feltet for oppbevaring opptil 30 °C. Dersom utløpsdatoen angitt på den ferdigfylte pennen eller datoen for kasting på esken har utløpt, skal du ikke bruke den ferdigfylte pennen, men kaste den.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tryngolza

- Virkestoff er olezarsen. Hver ferdigfylte endosepenn inneholder 80 mg olezarsen i 0,8 ml oppløsning.
- De andre innholdsstoffene er natriumdihydrogenfosfat (E 339), dinatriumhydrogenfosfat (E 339), natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker, natriumhydroksid (E 524) og saltsyre (E 507) (se avsnitt 2 under «Natrium»).

Hvordan Tryngolza ser ut og innholdet i pakningen

Tryngolza er en gjennomsiktig, fargeløs til gul injeksjonsvæske (oppløsning) i en ferdigfylt endosepenn til engangsbruk. Hver ferdigfylt penn inneholder 0,8 ml oppløsning.

Pakningsstørrelse på én ferdigfylt penn.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

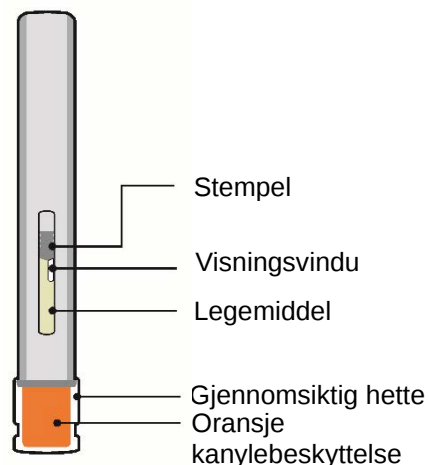
Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

BRUKSANVISNING

Tryngolza er en injeksjon som settes under huden med en ferdigfylt endosepenn til engangsbruk. Bruk ikke Tryngolza før du fullt ut forstår prosedyren beskrevet nedenfor. Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har spørsmål om hvordan Tryngolza skal brukes.

Ferdigfylt endosepenn



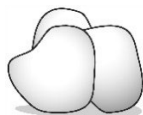
Andre forbruksvarer (følger ikke med)



Alkoholserviett



Beholder for skarpe gjenstander



Bomullsdott eller gasbind



Liten forbinding

Gjør deg klar til å injisere Tryngolza

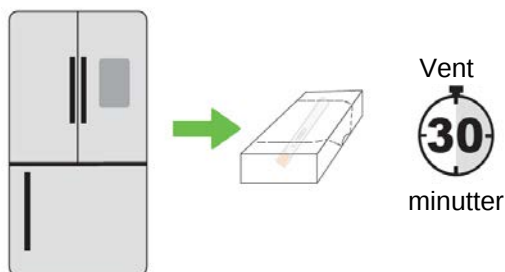
Trinn 1 Ta ut av kjøleskapet

a) Ta den ferdigfylte pennen ut av kjøleskapet (2 °C – 8 °C).

b) La den ferdigfylte pennen ligge i originalpakningen og la den ferdigfylte pennen nå romtemperatur (opptil 30 °C) i 30 minutter før injeksjonen settes.

Ikke prøv å fremskynde oppvarmingsprosessen ved å bruke andre varmekilder, som mikrobølgeovn eller varmt vann.

Dersom du oppbevarer Tryngolza utenfor kjøleskapet, skal du skrive dato for kasting på ytteresken. Datoen for kasting er maksimalt 6 uker etter at du tok legemidlet ut av kjøleskapet og skal noteres i det angitte feltet for oppbevaring opptil 30 °C.



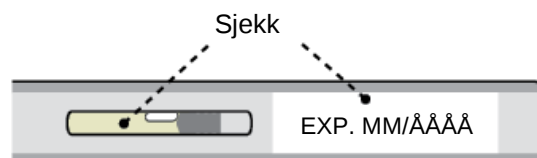
Trinn 2 Undersøk legemidlet visuelt

a) Sjekk utløpsdatoen («EXP»). Tryngolza skal ikke brukes dersom «EXP»-datoen eller datoen for kasting på esken har utløpt.

b) Sjekk legemidlet gjennom visningsvinduet. Legemidlet skal være en gjennomsiktig og fargeløs til gul væske. Det skal ikke inneholde partikler. Det er normalt å se luftbobler i oppløsningen.

Ikke bruk den ferdigfylte pennen dersom:

- den gjennomsiktige hetten mangler eller ikke sitter på.
- utløpsdatoen («EXP») eller datoen for kasting har utløpt.
- legemidlet ser ut til å være frossent, uklart eller inneholder partikler.
- den ferdigfylte pennen ser ut å være skadet.



Trinn 3 Velg injeksjonssted

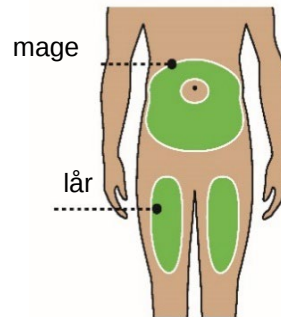
a) Velg injeksjonssted på magen eller foran på låret.

b) Kun omsorgspersoner kan velge baksiden av overarmen.

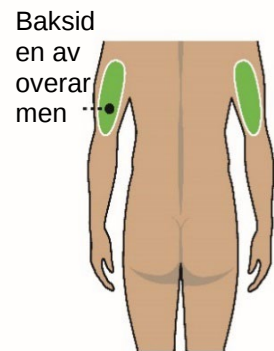
Ikke injiser:

- innenfor et område på 5 cm (2 tommer) rundt navlen.
- inn i hud som har blåmerker, er øm, rød eller hard.
- inn i arr eller skadet hud.

For alle



Kun for omsorgspersoner



Trinn 4 Vask hendene og rens injeksjonsstedet

Personen som administrerer legemidlet skal:

a) vaske hendene med såpe og vann.

b) rense injeksjonsstedet med en alkoholserviett i en sirkelbevegelse. La huden lufttørke.

Ikke ta på den rensede hudflaten før injeksjonen settes.



Injeksjon med Tryngolza settes

Trinn 5 Ta av og kast den gjennomsiktige hetten

a) Hold den ferdigfylte pennen på midtpartiet med den gjennomsiktige hetten vendt bort fra deg.

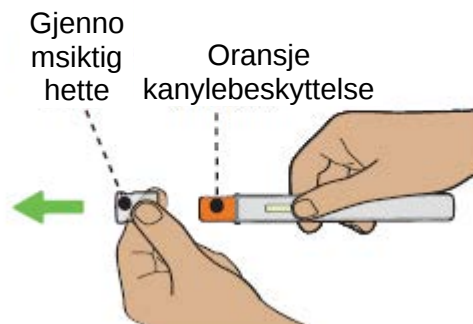
b) Ta hetten av ved å dra den rett av. **Ikke** skru den av. Kanylen er inni den oransje kanylebeskyttelsen.

c) Kast den gjennomsiktige hetten i søppelbøtten eller i beholderen for skarpe gjenstander.

Behold hetten på pennen frem til rett før injeksjonen..

Ikke sett hetten tilbake på den ferdigfylte pennen.

Ikke trykk den oransje kanylebeskyttelsen mot hånden eller fingeren.



Trinn 6 Sett injeksjonen

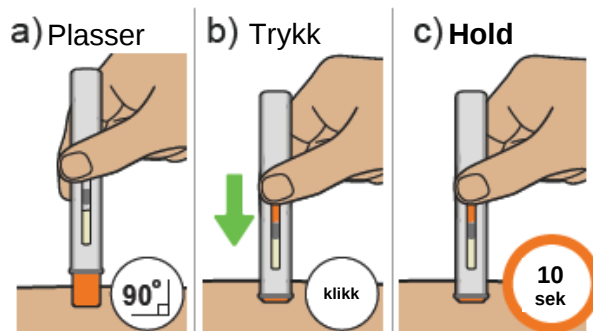
a) Hold den ferdigfylte pennen i én hånd. Plasser den oransje kanylebeskyttelsen i en 90-graders vinkel mot huden. Sørg for at du kan se visningsvinduet.

b) Trykk bestemt ned og hold den ferdigfylte pennen rett mot huden. Du vil høre et klikk idet injeksjonen starter.

Det er mulig du hører et klikk nummer to. Dette er normalt. Prosedyren er ikke ferdig.

c) Hold den ferdigfylte pennen mot huden i 10 sekunder for å sørge for at hele dosen har blitt gitt.

Ikke flytt, vend eller endre vinkelen på den ferdigfylte pennen under injeksjonen.



Trinn 7 Avslutt injeksjonen

a) Sjekk at den oransje stempelstangen har flyttet seg ned og fyller hele visningsvinduet. Dersom den oransje stempelstangen ikke fyller visningsvinduet, er det mulig du ikke har fått hele dosen.

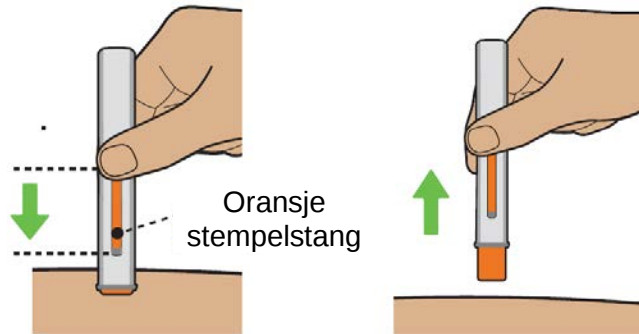
Ta kontakt med helsepersonell dersom dette skjer eller du har andre bekymringer.

b) Trekk ut den ferdigfylte pennen ved å løfte den rett opp. Etter at den er trukket ut av huden, låser den oransje kanylebeskyttelsen seg på plass og dekker kanylen.

c) Det kan være en liten mengde blod eller væske der du satte injeksjonen. Dette er normalt.

Dersom det er behov for det, trykker du en bomullsdott eller et gasbind på stedet og setter på en liten forbinding.

Ikke bruk den ferdigfylte pennen på nytt.



Kaste Tryngolza

Trinn 8 Kast den ferdigfylte pennen

Legg den brukte ferdigfylte pennen i en beholder for skarpe gjenstander umiddelbart etter bruk.

Ikke kast den ferdigfylte pennen sammen med husholdningsavfall.

Ikke resirkuler beholderen for skarpe gjenstander.

Ikke bruk den ferdigfylte pennen eller den gjennomslittede hetten på nytt.

Dersom du ikke har en beholder for skarpe gjenstander, kan du bruke en husholdningsbeholder som:

- er laget av slitesterkt plast
- kan lukkes med et tettsittende, punkteringssikkert lokk, uten at skarpe gjenstander kan stikke ut
- står loddrett og stabilt under bruk
- er lekkasjesikker
- har rett merking for å advare mot farlig avfall inne i beholderen



Når beholderen for skarpe gjenstander er nesten full, må du følge de lokale retningslinjene for korrekt avfallshåndtering av beholderen for skarpe gjenstander. Det kan finnes lokale lover om korrekt avfallshåndtering for brukte ferdigfylte penner. Spør på apoteket eller se på det lokale offentlige nettstedet for helsetjenester (der dette er tilgjengelig) for nærmere informasjon om hvordan du skal kaste skarpe gjenstander der du bor.

VEDLEGG IV

KONKLUSJONER VEDRØRENDE LIKHET OG UNNTAK FREMLAGT AV DET EUROPEISKE LEGEMIDDELKONTORET (THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY)

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **Likhet**

CHMP mener at Tryngolza er lik allerede godkjente legemidler mot sjeldne sykdommer, i henhold til artikkel 3 i kommisjonens forordning (EF) nr. 847/2000. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).

- **Unntak**

CHMP mener at i henhold til artikkel 8 i forordning (EF) nr. 141/2000 og artikkel 3 i kommisjonens forordning (EF) nr. 847/2000 gjelder følgende unntak nedfelt i artikkel 8.3 i samme forordning. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR):

søker kan påvise i søknaden at legemidlet, selv om det ligner på Waylivra er sikrere, mer effektivt eller på annen måte klinisk overordnet (som definert i artikkel 3 i kommisjonens forordning (EF) nr. 847/2000) for den samme terapeutiske indikasjon.