

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tryngolza 80 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautoamtycznym napełnionym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy jednorazowy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 80 mg olezarsenu (w postaci olezarsenu sodu) w 0,8 ml roztworu.

Każdy ml zawiera 100 mg olezarsenu (w postaci olezarsenu sodu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przejrysty, bezbarwny do żółtego roztwór o pH około 7,4 i osmolalności około 290 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tryngolza jest wskazany do stosowania jako uzupełnienie diety u pacjentów dorosłych w leczeniu genetycznie potwierdzonego zespołu rodzinnej chylomikronemii (ang. *familial chylomicronemia syndrome*, FCS).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka olezarsenu wynosi 80 mg podawane w postaci wstrzyknięcia podskórnego raz w miesiącu.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki należy podać produkt Tryngolza możliwie jak najszybciej. Dawkowanie należy wznowić w odstępach miesięcznych od daty ostatnio podanej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana modyfikacja dawkowania u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagana modyfikacja dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej [eGFR] ≥ 30 do < 90 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 5.2).

Olezarsenu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową chorobą nerek i można go stosować u tych pacjentów wyłącznie wtedy, gdy przewidywane korzyści kliniczne przewyższają ryzyko.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagana modyfikacja dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita $\leq$ górna granica normy [GGN] z aminotransferazą asparaginianową [AspAT] $>$ GGN lub bilirubina całkowita $>1-1,5 \times$ GGN z dowolnym AspAT) (patrz punkt 5.2).

Olezarsenu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i można go stosować u tych pacjentów wyłącznie wtedy, gdy przewidywane korzyści kliniczne przewyższają ryzyko.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego. Nie należy go podawać domięśniowo.

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy przeszkolić w zakresie podawania tego produktu leczniczego zgodnie ze szczegółową instrukcją użycia na końcu ulotki dołączonej do opakowania.

Ten produkt leczniczy należy podawać w brzuch lub przednią część uda. Tylną górną część ramienia można również wykorzystać jako miejsce wstrzyknięcia, jeśli wstrzyknięcie wykonuje pracownik należący do fachowego personelu medycznego lub opiekun. Produktu nie należy wstrzykiwać w skórę, która jest posiniaczona, tkliwa, zaczerwieniona lub stwardniała ani też w blizny czy uszkodzoną skórę; należy unikać okolicy pępka.

U niektórych pacjentów może nie wystąpić odpowiedź na leczenie po 6 miesiącach; w takim przypadku lekarz przepisujący lek powinien indywidualnie rozważyć przerwanie stosowania olezarsenu.

Instrukcja postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów leczonych produktem Tryngolza zgłaszano reakcje nadwrażliwości (w tym objawy rozlanego rumienia i dreszczy) (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie produktu Tryngolza i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Informacje ogólne

W momencie dopuszczenia do obrotu dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania olezarsenu u pacjentów z FCS. Chociaż w trakcie badań klinicznych nie zidentyfikowano poważnego ryzyka

trombocytopenii, hepatotoksyczności ani toksyczności dla nerek, te działania niepożądane obserwowano w przypadku niektórych oligonukleotydów antysensownych i nie można ich całkowicie wykluczyć.

Stosowanie u pacjentów z małą liczbą płytek krwi

U niektórych pacjentów z FCS obserwuje się zmienność liczby płytek krwi w czasie, co jest częścią naturalnego przebiegu choroby i jej progresji. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania olezarsenu u pacjentów z FCS i liczbą płytek krwi $<100\ 000/\text{mm}^3$.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 80 mg, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Badania *in vitro* wykazują, że olezarsen nie jest substratem ani inhibitorem transporterów, nie wchodzi w interakcje z produktami leczniczymi silnie wiążącymi się z białkami osocza i nie jest inhibitorem ani induktorem enzymów cytochromu P450 (CYP). Leki oligonukleotydowe, w tym olezarsen, nie są zazwyczaj substratami enzymów CYP. Z tego względu nie oczekuje się, aby olezarsen powodował lub podlegał interakcjom za pośrednictwem transporterów, wiązania z białkami osocza lub enzymów CYP.

Produkt Tryngolza można stosować z innymi lekami obniżającymi stężenie lipidów, na przykład statynami i fibratami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania olezarsenu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Tryngolza w okresie ciąży, a kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania olezarsenu/metabolitów do mleka ludzkiego, wpływu olezarsenu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią lub wpływu olezarsenu na produkcję mleka u kobiet przyjmujących produkt leczniczy (patrz punkt 5.3).

Nieskonjugowany oligonukleotyd antysensowny (ang. *antisense oligonucleotide*, ASO), który ma tę samą sekwencję nukleotydową, ale nie zawiera N-acetylogalaktozaminy (ang. *N-acetylgalactosamine*, GalNAc) wykryto w mleku karmiących myszy w bardzo małych stężeniach. Produkty na bazie oligonukleotydów mają zazwyczaj słabą biodostępność doustną. Ze względu na słabą biodostępność doustną tego produktu leczniczego uważa się za mało prawdopodobne, aby małe stężenia obecne w mleku ludzkim doprowadziły do klinicznie istotnych stężeń u noworodków/dzieci karmionych piersią.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać podawanie produktu leczniczego, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu tego produktu leczniczego na płodność u ludzi.

Nie zaobserwowano szkodliwego wpływu olezarsenu na płodność u myszy (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Olezarsen nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U pacjentów z FCS najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia olezarsenem były: rumień w miejscu wstrzyknięcia (17%), ból głowy (16%), ból stawów (15%) i wymioty (10%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa opisane poniżej odzwierciedlają ekspozycję na olezarsen u 89 pacjentów z FCS, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę olezarsenu w badaniach klinicznych. Spośród nich 77 pacjentów otrzymywało leczenie przez co najmniej 6 miesięcy, a 65 pacjentów otrzymywało leczenie przez co najmniej 12 miesięcy. Średni czas trwania leczenia u tych pacjentów wynosił 521 dni (zakres: 28 do 1080 dni).

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstość występowania działań niepożądanych określono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy częstości działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Mialgia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rumień w miejscu wstrzyknięcia	Przebarwienie skóry w miejscu wstrzyknięcia Dreszcze Ból w miejscu wstrzyknięcia Opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość

Podczas stosowania olezarsenu obserwowano nadwrażliwość. Ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym objawy, takie jak skurcz oskrzeli, rozlany rumień, obrzęk twarzy, pokrzywka, dreszcze i bóle mięśni) obserwowano u 2 pacjentów w badaniach klinicznych. U obu pacjentów zdarzenie było ostre, wymagało leczenia i skutkowało przerwaniem leczenia.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u pacjentów z FCS leczonych olezarsenem. Te miejscowe reakcje były przeważnie łagodne i obejmowały rumień w miejscu wstrzyknięcia (17%), przebarwienie skóry (9%), ból (6%) i obrzęk (5%). Zdarzenia te ustępują samoistnie lub można je leczyć objawowo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy uważnie obserwować pacjentów i w razie konieczności zastosować leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki modyfikujące lipidy, inne leki modyfikujące lipidy, kod ATC (klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna): **jeszcze nie przydzielony**

Mechanizm działania

Olezarsen jest koniugatem antysensownego oligonukleotydu i triantenowej N-acetylogalaktozaminy (GalNAc3), który powoduje degradację informacyjnego kwasu rybonukleinowego (ang. *messenger ribonucleic acid*, mRNA) apolipoproteiny C3 (ang. *apolipoprotein C3*, apoC-III) poprzez selektywne wiązanie się z jej mRNA, co prowadzi do rozszczepienia mRNA apolipoproteiny C3 za pośrednictwem rybonukleazy H1 (RNase H1). Olezarsen jest idealnie komplementarny do miejsca na chromosomie 11 w pozycjach 116,833,046 do 116,833,065, odpowiadających genowi apoC-III zgodnie z wersją Ensembl 109 (kompilacja GRCh38) genomu homo sapiens. Prowadzi to do specyficznych redukcji białka apoC-III w surowicy, co skutkuje zmniejszeniem stężenia triglicerydów w osoczu. Badania wskazują, że apoC-III reguluje zarówno metabolizm triglicerydów, jak i klirens wątrobowy chylomikronów i innych lipoprotein bogatych w triglicerydy.

Działanie farmakodynamiczne

Wpływ olezarsenu na parametry lipidowe

W badaniu klinicznym fazy III z udziałem pacjentów z FCS (badanie Balance) podawanie olezarsenu zmniejszało apo-CIII, triglicerydy (TG), triglicerydy chylomikronów, apolipoproteinę B-48 (apoB-48), cholesterol całkowity i cholesterol frakcji lipoprotein innych niż o wysokiej gęstości (cholesterol nie-HDL). Zwiększało to również stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL), całkowitej

apolipoproteiny B (apoB) i cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C). Średnie stężenie LDL-C pozostawało w zakresie normy (tj. <70 mg/dl) u 74% pacjentów.

Elektrofizjologia serca

Przy dawce 1,5-krotnie większej od maksymalnej zalecanej dawki olezarsenu nie obserwowano klinicznie istotnego wydłużenia skorygowanego odstępu QT.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania olezarsenu badano w randomizowanym, wielośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą próby podwójnie ślepej z kontrolą placebo (badanie Balance), w którym wzięło udział 66 dorosłych pacjentów z FCS. Pacjentów poddawano badaniom przesiewowym i włączano do badania na podstawie udokumentowanych wariantów utraty funkcji w różnych genach, o których wiadomo, że powodują całkowity lub częściowy niedobór funkcji lipazy lipoproteinowej — enzymu, który hydrolizuje triglicerydy (TG) transportowane przez lipoproteiny bogate w TG do wolnych kwasów tłuszczowych. Po ≥ 4 -tygodniowym okresie wprowadzającym, podczas którego pacjenci nadal stosowali dietę zawierającą ≤ 20 g tłuszczu dziennie, pacjentów losowo przydzielono w stosunku 1:1 do kohorty A (50 mg) lub kohorty B (80 mg), a następnie każdą kohortę zrandomizowano w stosunku 2:1 do otrzymywania odpowiednio olezarsenu lub placebo drogą wstrzyknięcia podskórnego w okresie leczenia trwającym 53 tygodnie.

Głównymi kryteriami włączenia do badania były: rozpoznanie FCS potwierdzone udokumentowaną homozygotą, heterozygotą złożoną lub heterozygotą podwójną dla mutacji powodujących utratę funkcji w genach powodujących typ I [takich jak lipaza lipoproteinowa (LPL), zakotwiczone w glikozylofosfatydyloinozytolu białko 1 wiążące lipoproteiny o wysokiej gęstości (GPIHBP1), apolipoproteina A5 (APOA5), apolipoproteina C2 (APOC2), dehydrogenaza glicerolo-3-fosforanu 1 (GPD1) lub czynnik dojrzewania lipazy 1 (LMF1)]; oraz w wywiadzie zapalenie lub bez zapalenia trzustki. Zapalenie trzustki w wywiadzie zdefiniowane jest jako udokumentowane rozpoznanie ostrego zapalenia trzustki lub hospitalizacja z powodu silnego bólu brzucha zgodnego z ostrym zapaleniem trzustki bez innego rozpoznania, w ciągu 10 lat przed badaniem przesiewowym. Rekrutacja pacjentów bez zapalenia trzustki w wywiadzie była ograniczona do 35% (tj. ≤ 21 z 60 zaplanowanych pacjentów).

Dane demograficzne pacjentów i charakterystyka wyjściowa były ogólnie podobne we wszystkich 3 grupach leczonych. Do badania włączono ogółem 66 pacjentów. Średni wiek wynosił 45 lat, 38 (58%) było płci żeńskiej, 56 (85%) było rasy białej, a 59 (89%) było pochodzenia innego niż latynoskie. Spośród 66 pacjentów u 55 (83%) występowała mutacja powodująca utratę funkcji w genie LPL, w tym 40 (61%) z homozygotyczną mutacją LPL, a u 11 (17%) występowały inne warianty przyczynowe w genach APOA5, GPIHBP1, LMF1 i APOC2. Odsetek pacjentów z cukrzycą w momencie włączenia do badania wynosił 32% w grupie otrzymującej olezarsen 80 mg i 14% w grupie otrzymującej olezarsen 50 mg w porównaniu do 26% w grupie placebo. Na początku badania pacjenci we wszystkich grupach leczonych byli leczeni statynami (24%), kwasami tłuszczowymi omega-3 (38%), fibratami (46%) lub innymi terapiami obniżającymi stężenie lipidów (9%). Pacjenci otrzymujący leczenie obniżające stężenie lipidów musieli utrzymywać stałe dawki przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym i utrzymywać stałe leczenie przez cały okres badania. Ponadto wszyscy pacjenci musieli przestrzegać przepisanej diety przez cały okres trwania badania. Siedemdziesiąt jeden procent (71%) wszystkich pacjentów miało w wywiadzie udokumentowane ostre zapalenie trzustki w ciągu ostatnich 10 lat. Średnie (odchylenie standardowe [SD]) stężenie TG na czczo w punkcie wyjściowym wynosiło 2629,5 (1315,45) mg/dl.

Podawanie olezarsenu prowadziło do statystycznie istotnego zmniejszenia stężenia triglicerydów w grupie 80 mg w porównaniu z placebo w pierwszorzędnym punkcie końcowym oceny skuteczności, zdefiniowanym jako procentowa zmiana stężenia triglicerydów na czczo od początku badania do 6. miesiąca (średnia z tygodni 23, 25 i 27), patrz tabela 2 poniżej. Olezarsen 50 mg nie jest zatwierdzonym schematem dawkowania w FCS i nie przedstawiono dalszych analiz.

Tabela 2. Średnia wartość wyjściowa (BL) i obliczona metodą najmniejszych kwadratów średnia wartość procentowa (%) zmiany parametrów lipidów/lipoprotein w stosunku do wartości wyjściowych u pacjentów z FCS w 6. i 12. miesiącu (badanie Balance)

Parametr (mg/dl)	Olezarsen 80 mg N = 22			Placebo N = 23			Olezarsen 80 mg w porównaniu do placebo	
	Wartość wyjściowa (BL)	% zmiany w 6. miesiącu	% zmiany w 12. miesiącu	Wartość wyjściowa (BL)	% zmiany w 6. miesiącu	% zmiany w 12. miesiącu	Różnica między grupami leczenia (95% CI)	
							w 6. miesiącu	w 12. miesiącu
Triglicerydy	2613,1	-32	-39	2595,7	+12	+21	-43,5* (-69,1; -17,9)	-59,4 [†] (-90,7; -28,1)
ApoC-III	27,5	-66	-64	27,7	+8	+17	-73,7 [†] (-94,6; -52,8)	-81,3 [†] (-104,7; -57,9)
ApoB-48	11,6	-59	-79	14,2	+25	-4	-84,0 [†] (-137,0; -31,0)	-75,6 (-153,20; +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)

Skróty: apoB-48 = apolipoproteina B-48; apoC-III = apolipoproteina CIII; non-HDL-C = cholesterol frakcji lipoprotein innych niż o wysokiej gęstości; N = liczba pacjentów; CI = przedział ufności; BL = wartość wyjściowa.

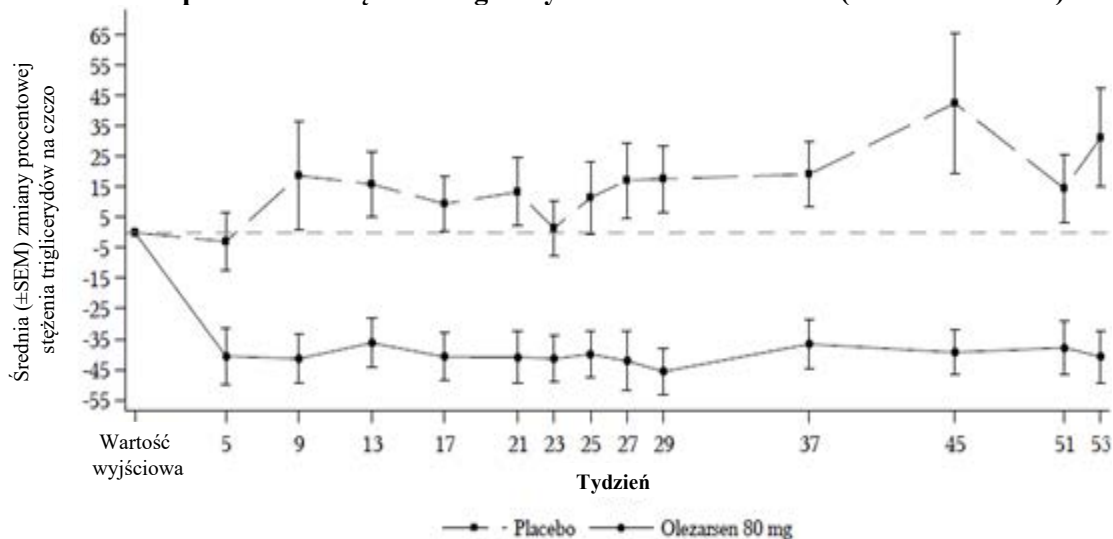
Uwaga: Wyniki analiz oparto na analizie modelu kowariancji obejmującym leczenie, dwa czynniki stratyfikacji randomizacji, wcześniejsze zapalenie trzustki w ciągu 10 lat przed badaniem przesiewowym (tak lub nie), wcześniejsze leczenie nieskoniugowanym ASO (tak lub nie) jako efekty stałe oraz logarytmicznie przekształconą wartość wyjściową jako zmienną towarzyszącą. Brakujące dane imputowano metodą imputacji okresu wypłukiwania placebo. 95% CI różnicy między grupami leczenia obliczono przy użyciu solidnego estymatora wariancji.

* Osiągnięto istotność statystyczną (wartość $p < 0,05$).

[†] Osiągnięto istotność nominalną (wartość $p < 0,05$).

Skorygowana placebo procentowa zmiana od wartości wyjściowej stężenia TG w 12. miesiącu w grupie leczonej olezarsenem w dawce 80 mg była nominalnie istotna (tabela 2). Po podawaniu dawki 80 mg olezarsenu co 4 tygodnie obserwowano zmniejszenie apoC-III na czczo podczas pierwszej oceny (5. tydzień). Skorygowana placebo procentowa zmiana od wartości wyjściowej wynosiła odpowiednio -57%, -69%, -74% i -81% w miesiącach 1., 3., 6. i 12. Zmniejszenie stężenia apoB-48 i nie-HDL-C w grupie leczonej olezarsenem w dawce 80 mg wykazano w miesiącu 6. i utrzymywało się w miesiącu 12. Średnie procentowe zmiany stężenia TG od wartości wyjściowych w czasie wykazały stały efekt zmniejszania w ciągu 12-miesięcznego okresu leczenia (ryc. 1).

Ryc. 1. Zmiana procentowa stężenia triglicerydów na czczo w czasie (badanie Balance)



Placebo	23	23	21	21	22	22	19	21	19	21	22	20	19	20
Olezarsen 80 mg	22	21	20	21	20	20	15	19	16	20	18	19	15	17

W ciągu 12-miesięcznego okresu leczenia liczbowa częstość występowania zapalenia trzustki u pacjentów leczonych olezarsenem w dawce 80 mg była mniejsza w porównaniu z placebo (u 1 pacjenta wystąpiło 1 zdarzenie stwierdzonego ostrego zapalenia trzustki w grupie olezarsenu w dawce 80 mg w porównaniu z 11 zdarzeniami u 7 pacjentów w grupie placebo). Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia zapalenia trzustki był dłuższy u pacjentów leczonych olezarsenem w dawce 80 mg (357 dni) w porównaniu z grupą placebo (9 dni). Średnia częstość występowania zdarzeń zapalenia trzustki na 100 pacjentolat wynosiła 4,37 dla całej grupy leczonej olezarsenem (grupa dawki 80 mg i 50 mg) w porównaniu z 36,31 w grupie placebo. Średni współczynnik częstości występowania zdarzeń zapalenia trzustki dla całej grupy leczonej olezarsenem wobec placebo wynosił 0,12 (95% CI: 0,022; 0,656).

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych 111 (38%) pacjentów leczonych olezarsenem było w wieku ≥ 65 lat. Nie obserwowano ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania lub skuteczności między tymi pacjentami a młodszymi dorosłymi pacjentami.

Immunogenność

W badaniu Balance, w którym leczenie trwało do 53 tygodni, bardzo często wykrywano przeciwciała przeciwlękowe (ang. *anti-drug antibodies*, ADA), przy czym u 18 z 43 (42%) pacjentów leczonych olezarsenem wystąpiły przeciwciała ADA pojawiające się w trakcie leczenia. Nie obserwowano wpływu ADA na farmakodynamikę, bezpieczeństwo stosowania lub skuteczność; dane są jednak ograniczone.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań olezarsenu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu FCS (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne (PK) olezarsenu oceniano po podaniu podskórnym pojedynczych i wielokrotnych dawek (raz w tygodniu i raz na 4 tygodnie) zdrowym osobom oraz wielokrotnych dawek (raz na 4 tygodnie) pacjentom z FCS.

Maksymalne stężenie olezarsenu ($C_{\max}$) i pole pod krzywą (AUC) wykazały nieznacznie większy wzrost niż proporcjonalny do dawki po pojedynczych dawkach podskórnych w zakresie od 10 do 120 mg (tj. 0,13- do 1,5-krotności zalecanej dawki) u zdrowych ochotników.

Według estymacji populacyjnych (średnia $\pm$ SD) wartości $C_{\max}$ w stanie stacjonarnym i AUC w czasie odstępów między dawkami (AUC τ) wynosiły odpowiednio 883 ± 662 ng/ml i 7440 ± 3880 ng·h/ml po miesięcznym podawaniu dawki 80 mg u pacjentów z FCS. Nie obserwowano kumulacji wartości $C_{\max}$ i AUC olezarsenu po wielokrotnym dawkowaniu (raz na 4 tygodnie).

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym olezarsen jest szybko wchłaniany, a czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi około 2 godzin po podaniu dawki według estymacji populacyjnych.

Dystrybucja

Oczekuje się, że olezarsen będzie dystrybuowany głównie do wątroby i kory nerek po podaniu podskórnym. Olezarsen wiąże się z białkami osocza ludzkiego (>99%) *in vitro*. Według estymacji populacyjnych pozorna centralna objętość dystrybucji wynosi 91,9 l, a pozorna obwodowa objętość dystrybucji wynosi 2960 l.

Metabolizm

Olezarsen nie jest substratem dla metabolizmu CYP i jest metabolizowany przez endo- i egzonukleazy do krótkich fragmentów oligonukleotydów o różnej wielkości.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie końcowej wynosi około 4 tygodni.

Średnia frakcja niezmienionego ASO wydalana z moczem stanowiła mniej niż 1% podanej dawki w ciągu 24 godzin.

Immunogenność

Obserwowana częstość występowania ADA w dużym stopniu zależy od czułości i swoistości testu. W badaniu Balance obecność ADA nie miała wpływu na maksymalne stężenie olezarsenu w osoczu ($C_{\max}$), ale zwiększała stężenia minimalne (C_{trough}).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych w celu zbadania wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę olezarsenu. Analiza farmakokinetyki i farmakodynamiki populacji nie wykazała klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce ani farmakodynamice olezarsenu w przypadku łagodnych i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek ($\text{eGFR} \geq 30$ do <90 ml/min/1,73 m²).

Olezarsenu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ani schyłkową niewydolnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych w celu zbadania wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę olezarsenu. Populacyjna analiza farmakokinetyki i farmakodynamiki nie wykazała klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce ani farmakodynamice olezarsenu w przypadku łagodnych i umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby (bilirubina całkowita $\leq$ GGN z wartością AspAT $>$ GGN; lub bilirubina całkowita >1 - $1,5 \times$ GGN z dowolną wartością AspAT).

Olezarsenu nie badano u pacjentów z umiarkowanymi ani ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Wiek, płeć, masa ciała i rasa

Na podstawie analizy farmakokinetyki i farmakodynamiki populacyjnej masa ciała (w zakresie od 45 do 131 kg), płeć oraz rasa nie mają klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na olezarsen ani na zmniejszenie stężenia apoC-III i triglicerydów w stanie stacjonarnym.

Nie obserwowano ogólnych różnic w farmakokinetyce między pacjentami dorosłymi i pacjentami w podeszłym wieku (wiek ≥ 65 lat).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach na zwierzętach dotyczących nieskoniugowanej postaci olezarsenu, wolanesorsenu, dostępne dane wykazały wydalanie bardzo małych ilości wolanesorsenu z mlekiem. Ze względu na słabą biodostępność doustną wolanesorsenu uważa się za mało prawdopodobne, aby te małe stężenia w mleku powodowały ogólnoustrojową ekspozycję podczas karmienia piersią.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan (E 339)

Disodu wodorofosforan (E 339)

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

Sodu wodorotlenek (do skorygowania pH) (E 524)

Kwas solny (do skorygowania pH) (E 507)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Produkt Tryngolza można przechowywać w oryginalnym opakowaniu poza lodówką (w temperaturze do 30°C) do 6 tygodni. Jeśli nie zostanie zużyty w ciągu 6 tygodni, należy go wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,8 ml roztworu do wstrzykiwań w strzykawce ze szkła typu I z zamocowaną igłą ze stali nierdzewnej, sztywną osłoną igły i korkiem tłoka z elastomeru chlorobutylowego z powłoką silikonową. Strzykawka jest integralną częścią jednodawkowego wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.

Opakowanie zawiera jeden wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Jednodawkowy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony należy wyjąć z lodówki (2°C do 8°C) co najmniej 30 minut przed użyciem, aby mógł osiągnąć temperaturę pokojową (do 30°C) przed wstrzyknięciem. Nie należy stosować innych metod ogrzewania (np. gorącej wody lub kuchenki mikrofalowej).

Przed podaniem należy wzrokowo sprawdzić produkt leczniczy. Roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny do żółtego. W roztworze mogą znajdować się pęcherzyki powietrza. Jeśli roztwór jest mętny lub zawiera widoczne cząstki stałe, nie wolno go wstrzykiwać, a produkt leczniczy należy zwrócić do apteki. Nie należy stosować, jeśli roztwór wygląda na zamrożony.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1969/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU
LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE – OPAKOWANIE JEDNOSTKOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tryngolza 80 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym olezarsen

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy jednorazowy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 80 mg olezarsenu (w postaci olezarsenu sodu) w 0,8 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu diwodorofosforan, disodu wodorofosforan, sodu chlorek, woda do wstrzykiwań, kwas solny i sodu wodorotlenek. Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do jednorazowego użycia

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Tu otwierać

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Data „Wyrzucić po” (w przypadku przechowywania w temperaturze do 30 °C): ____/____/____

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1969/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Tryngolza

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

WSTRZYKIWACZ PÓŁAUTOMATYCZNY NAPEŁNIONY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Tryngolza 80 mg do wstrzykiwań
olezarsen
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,8 ml (1 dawka)

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Tryngolza 80 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym olezarsen

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tryngolza i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tryngolza
3. Jak stosować lek Tryngolza
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tryngolza
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Tryngolza i w jakim celu się go stosuje

Tryngolza to lek, który zmienia sposób, w jaki organizm rozkłada tłuszcze (tzw. lek obniżający stężenie lipidów). Zawiera substancję czynną olezarsen.

Lek ten jest stosowany w połączeniu z ograniczeniami dietetycznymi w celu leczenia osób w wieku powyżej 18 lat z zespołem rodzinnej chylomikronemii (ang. *familial chylomicronemia syndrome*, FCS). Zespół rodzinnej chylomikronemii to choroba dziedziczna, która powoduje nieprawidłowo wysokie stężenie tłuszczów zwanych triglicerydami we krwi. Może to prowadzić do zapalenia trzustki, powodując silny ból i trwałe uszkodzenie trzustki, i może zagrażać życiu.

Olezarsen działa poprzez blokowanie produkcji cząsteczki, która spowalnia usuwanie triglicerydów. W ten sposób przyczynia się do obniżenia stężenia triglicerydów we krwi i pomaga ograniczyć występowanie ostrego zapalenia trzustki.

Lek Tryngolza zostanie podany pacjentowi tylko wtedy, gdy badania genetyczne potwierdzą, że u pacjenta występuje zespół rodzinnej chylomikronemii.

Lek Tryngolza można stosować, gdy pacjent przyjmował już inne leki obniżające stężenie triglicerydów we krwi i przestrzegał diety niskotłuszczowej bez większego efektu.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tryngolza

Kiedy nie stosować leku Tryngolza

- jeśli pacjent ma uczulenie na olezarsen lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z poniższych problemów zdrowotnych, należy przed rozpoczęciem stosowania leku Tryngolza omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- dowolne problemy dotyczące wątroby lub nerek;
- mała liczba płytek krwi. Płytki to rodzaj komórek krwi, które zlepiają się, aby wspomagać krzepnięcie krwi.

Reakcje alergiczne

Lek Tryngolza może powodować ciężkie reakcje alergiczne. Jeśli wystąpią objawy ciężkiej reakcji alergicznej, należy przerwać stosowanie leku Tryngolza i natychmiast zwrócić się do lekarza (patrz punkt 4).

Dzieci i młodzież

Leku Tryngolza nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Olezarsenu nie badano u pacjentów w wieku poniżej 18 lat i nie wiadomo, jak ten lek na nich wpłynie.

Lek Tryngolza a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek Tryngolza można stosować z innymi lekami obniżającymi stężenie lipidów, na przykład statynami i fibratami.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo, czy ten lek może działać szkodliwie na płód. Zaleca się unikanie stosowania produktu Tryngolza, jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Nie wiadomo, czy olezarsen przenika do mleka ludzkiego. Nie wiadomo, czy lek ten wpływa na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią; lekarz zdecyduje, czy pacjentka powinna przyjmować ten lek, czy karmić piersią, w zależności od tego, co jest najlepsze dla niej i jej dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Tryngolza nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 80 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Tryngolza

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Podczas leczenia lekiem Tryngolza należy kontynuować dietę bardzo niskotłuszczową zaleconą przez lekarza.

Zalecana dawka to 80 mg raz w miesiącu; dawkę należy podawać tego samego dnia każdego miesiąca.

Lek Tryngolza należy wstrzykiwać pod skórę (podanie podskórne) w brzuch, przednią górną część kończyny dolnej lub tylną część ramienia. Pacjent lub jego opiekun zostanie przeszkolony w zakresie stosowania leku Tryngolza zgodnie z instrukcją podaną na końcu tej ulotki. W przypadku samodzielnego podawania lek można wstrzykiwać wyłącznie pod skórę brzucha lub górnej części kończyny dolnej. Wstrzyknięcie w tylną część ramienia może wykonać wyłącznie pracownik należący do fachowego personelu medycznego lub opiekun.

Każdy jednodawkowy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 80 mg w 0,8 ml tego leku. Wstrzykiwacz przeznaczony jest do jednorazowego użycia i po użyciu należy go wyrzucić.

Przed użyciem tego leku ważne jest, aby przeczytać, zrozumieć i ściśle przestrzegać instrukcji użycia podanej na końcu tej ulotki.

Nie stosować tego leku, jeśli roztwór wygląda na zamrożony, jest mętny lub zawiera cząstki; powinien być przejrzysty i bezbarwny do żółtego. W roztworze mogą znajdować się pęcherzyki powietrza. Jest to normalne zjawisko.

Nie wstrzykiwać:

- w promieniu 5 cm wokół pępka
- w skórę, która jest posiniaczona, tkliwa, zaczerwieniona lub stwardniała
- w blizny lub uszkodzoną skórę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tryngolza

W przypadku wstrzyknięcia zbyt dużej dawki leku Tryngolza należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty lub natychmiast udać się na oddział ratunkowy szpitala, nawet jeśli nie występują żadne objawy. Pacjent będzie monitorowany i w razie konieczności otrzyma opiekę wspomagającą. Należy mieć ze sobą opakowanie leku lub wstrzykiwacz.

Pominięcie zastosowania leku Tryngolza

W przypadku pominięcia dawki leku Tryngolza należy wstrzyknąć następną dawkę możliwie jak najszybciej i powrócić do comiesięcznego schematu dawkowania. W razie wątpliwości dotyczących schematu dawkowania należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Przerwanie stosowania leku Tryngolza

Nie należy przerywać stosowania leku Tryngolza, chyba że pacjent omówił to z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób)

Jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych, należy natychmiast zwrócić się do lekarza:

- reakcje alergiczne (nadwrażliwość). Mogą one zagrażać życiu. Objawy reakcji alergicznej mogą być: trudności w oddychaniu, uczucie zaciśniętego gardła, obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka i (lub gardła), zaczerwienienie skóry i dreszcze.

Inne działania niepożądane

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- ból głowy
- ból, tkliwość lub sztywność stawów (artralgia)
- zaczerwienienie (rumień) w miejscu wstrzyknięcia
- wymioty

Częste (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób)

- ból mięśni (mialgia)
- zmiana zabarwienia skóry w miejscu wstrzyknięcia
- dreszcze
- ból w miejscu wstrzyknięcia
- obrzęk w miejscu wstrzyknięcia

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tryngolza

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Lek Tryngolza można również przechowywać w oryginalnym opakowaniu poza lodówką (w temperaturze do 30°C) przez okres do 6 tygodni. Jeśli lek Tryngolza jest przechowywany poza lodówką, należy na zewnętrznym pudełku tekturowym napisać datę „Wyrzucić po”. Data „Wyrzucić po” oznacza 6 tygodni od wyjęcia leku z lodówki i należy ją zapisać w wyznaczonym miejscu wskazującym na przechowywanie w temperaturze do 30°C. Jeśli minął termin ważności podany na etykiecie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lub data „Wyrzucić po” na pudełku, nie należy używać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego i go wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tryngolza

- Substancją czynną jest olezarsen. Każdy jednodawkowy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 80 mg olezarsenu w roztworze 0,8 ml.
- Pozostałe składniki to sodu diwodorofosforan (E 339), disodu wodorofosforan (E 339), sodu chlorek, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (E 524) i kwas solny (E 507) (patrz punkt 2 „Sód”).

Jak wygląda lek Tryngolza i co zawiera opakowanie

Lek Tryngolza jest przejrzystym, bezbarwnym do żółtego roztworem do wstrzykiwań w jednodawkowym wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 0,8 ml roztworu.

Wielkość opakowania: jeden wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony.

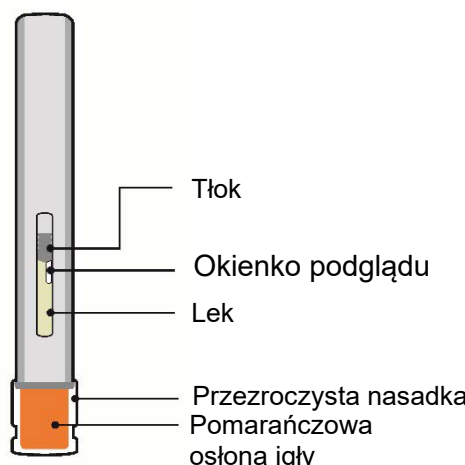
Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

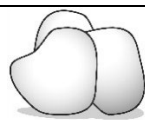
Ionis Ireland Limited
St. James House
72 Adelaide Road, Dublin 2
D02 Y017
Irlandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>.

INSTRUKCJA UŻYCIA	
Lek Tryngolza podawany jest we wstrzyknięciu podskórnym za pomocą jednodawkowego wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego. Nie należy stosować leku Tryngolza, dopóki nie zrozumie się w pełni procedury opisanej poniżej. W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku Tryngolza należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.	
Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony	
Inne materiały (niedolączone)	 Gazik nasączony alkoholem Pojemnik na odpady ostre



Wacik lub gazik



Mały plaster z opatrunkiem

Przygotowanie do wstrzyknięcia leku Tryngolza

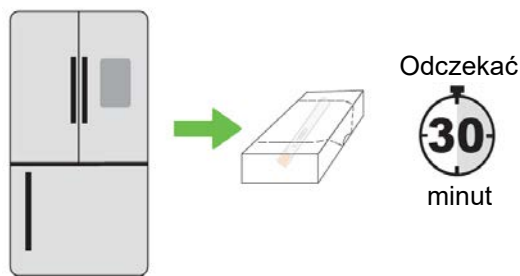
Krok 1 Wyjęcie z lodówki

a) Wyjąć wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z lodówki (2°C – 8°C).

b) Pozostawić wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony w oryginalnym opakowaniu i odczekać, aż osiągnie temperaturę pokojową (do 30°C) przez 30 minut przed wstrzyknięciem.

Nie należy przyspieszać procesu ogrzewania za pomocą innych źródeł ciepła, takich jak kuchenka mikrofalowa lub gorąca woda.

Jeśli lek Tryngolza jest przechowywany poza lodówką, należy na zewnętrznym pudełku tekturowym napisać datę „Wyrzucić po”. Data „Wyrzucić po” oznacza 6 tygodni od wyjęcia leku z lodówki i należy ją zapisać w wyznaczonym miejscu wskazującym na przechowywanie w temperaturze do 30°C.



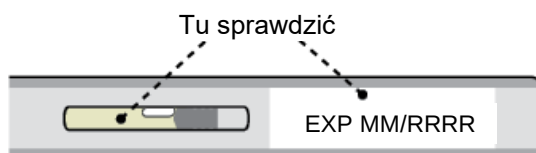
Krok 2 Kontrola wzrokowa leku

a) Sprawdzić termin ważności (EXP). Nie stosować leku Tryngolza, jeśli minął termin ważności (EXP) lub data „Wyrzucić po” na opakowaniu.

b) Sprawdzić wygląd leku przez okienko podglądu. Lek powinien być przejrzystym i bezbarwnym do żółtego płynem. Nie powinien zawierać żadnych cząstek. W roztworze mogą znajdować się pęcherzyki powietrza. Jest to normalne zjawisko.

Nie stosować wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, jeśli:

- brakuje przezroczystej nasadki lub nasadka jest poluzowana
- minął termin ważności (EXP) lub data „Wyrzucić po”
- lek wygląda na zamrożony, jest mętny, lub zawiera cząstki
- wstrzykiwacz wygląda na uszkodzony.



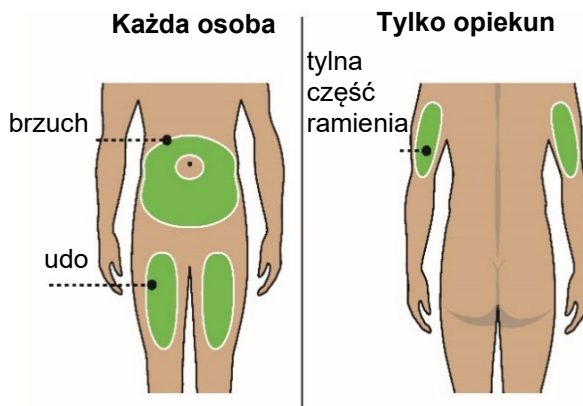
Krok 3 Wybór miejsca wstrzyknięcia

a) Wybrać miejsce wstrzyknięcia na brzuchu lub przedniej części uda.

b) Tylko opiekun może wybrać tylną część ramienia.

Nie wstrzykiwać:

w promieniu 5 cm wokół pępka
w skórę, która jest posiniaczona, tkliwa,
zaczerwieniona lub stwardniała
w blizny lub uszkodzoną skórę.

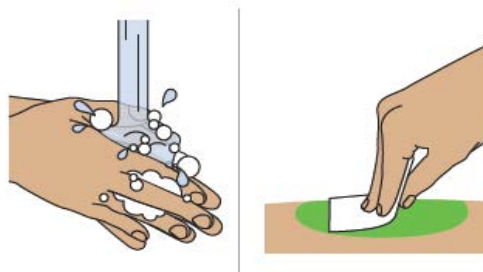


Krok 4 Mycie rąk i oczyszczenie miejsce wstrzyknięcia

a) Umyć ręce mydłem i wodą.

b) Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem, wykonując okrężne ruchy. Pozostawić skórę do wyschnięcia.

Nie dotykać oczyszczonej skóry przed wstrzyknięciem.



Wstrzykiwanie leku Tryngolza

Krok 5 Zdjęcie i wyrzucenie przezroczystej nasadki

a) Wstrzykiwacz półautomatyczny napęczniony trzymać za część środkową, a przezroczystą nasadkę skierować od siebie.

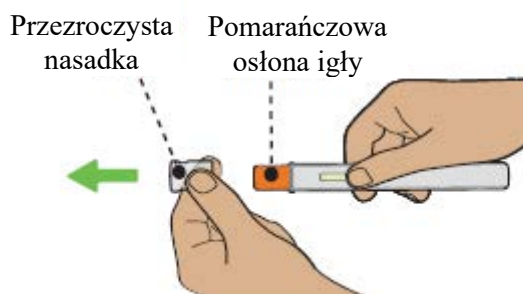
b) Zdjąć przezroczystą nasadkę, pociągając prostym ruchem. **Nie** odkręcać nasadki. Igła znajduje się wewnątrz pomarańczowej osłony.

c) Wyrzucić przezroczystą nasadkę do kosza na odpadki lub do pojemnika na odpady ostre.

Nie zdejmować przezroczystej nasadki do momentu tuż przed wstrzyknięciem.

Nie zakładać ponownie nasadki na wstrzykiwacz półautomatyczny napęczniony.

Nie przyciskać pomarańczowej osłony igły do dłoni ani palca.



Krok 6 Rozpoczęcie wstrzyknięcia

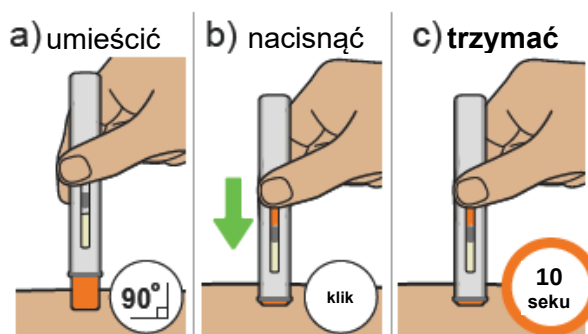
a) Trzymać wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony w jednej ręce. Umieścić pomarańczową osłonę igły pod kątem 90 stopni do skóry. Sprawdzić, czy widać okienko podglądu.

b) Mocno nacisnąć i przytrzymać wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony prosto przy skórze. Na początku wstrzyknięcia można usłyszeć kliknięcie.

Można usłyszeć drugie kliknięcie. Jest to normalne. Czynność nie jest zakończona.

c) Trzymać wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony przy skórze przez 10 sekund, aby upewnić się, że podano pełną dawkę.

Nie poruszać, nie obracać ani nie zmieniać kąta nachylenia wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego podczas wstrzyknięcia.



Krok 7 Zakończenie wstrzyknięcia

a) Sprawdzić, czy pomarańczowy trzon tłoka przesunął się w dół, wypełniając całe okienko podglądu. Jeśli pomarańczowy tłok nie wypełnia okienka podglądu, być może nie została podana pełna dawka.

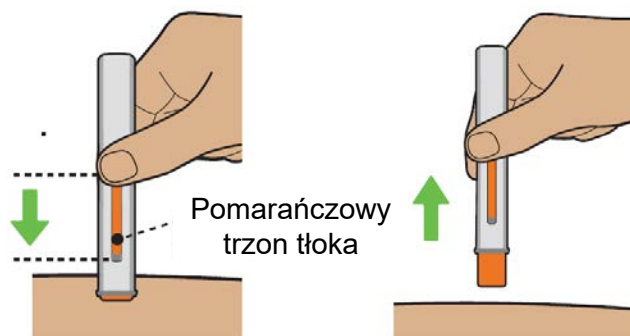
Jeśli tak się stanie lub w przypadku innych wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza.

b) Wyjąć wstrzykiwacz półautomatyczny napęczniony, unosząc go prostym ruchem do góry. Po wyjęciu ze skóry pomarańczowa osłona igły wysuwa się i zakrywa igłę.

c) W miejscu wstrzyknięcia może pojawić się niewielka ilość krwi lub płynu. Jest to normalne.

W razie konieczności przyłożyć wacik lub gazę do miejsca wstrzyknięcia i przykleić mały plaster z opatrunkiem.

Nie używać ponownie wstrzykiwacza półautomatycznego napęcznionego.



Usuwanie leku Tryngolza

Krok 8 Usuwanie wstrzykiwacza półautomatycznego napelnionego

Użyty wstrzykiwacz półautomatyczny napelnlony wyrzucić do pojemnika na odpady ostre natychmiast po użyciu.

Nie wyrzucać wstrzykiwacza półautomatycznego napelnionego do domowego pojemnika na odpadki.

Nie utylizować użytego pojemnika na odpady ostre.

Nie używać ponownie wstrzykiwacza półautomatycznego napelnionego ani przezroczystej nasadki.

W przypadku braku pojemnika na odpady ostre można użyć pojemnika domowego, który jest: wykonany z wytrzymałego tworzywa sztucznego, zamykany przy użyciu szczelnie dopasowanej, odpornej na przebicie pokrywką, uniemożliwiającej wydostanie się ostrych przedmiotów na zewnątrz, pionowy i stabilny podczas użytkowania, odporny na przecieki i odpowiednio oznakowany z ostrzeżeniem o niebezpiecznych odpadach wewnątrz pojemnika.

Gdy pojemnik na odpady ostre jest prawie pełny, należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi prawidłowego sposobu usuwania pojemników na odpady ostre. Mogą obowiązywać lokalne przepisy dotyczące sposobu usuwania zużytych wstrzykiwaczy półautomatycznych napelnionych. Aby uzyskać więcej informacji na temat sposobu usuwania ostrych przedmiotów w danym rejonie, należy zwrócić się do farmaceuty lub odwiedzić witrynę internetową lokalnego organu ochrony zdrowia publicznego (jeśli jest dostępna).



ANEKS IV

WNIOSKI DOTYCZĄCE PODOBIEŃSTWA LUB ODSTĘPSTW PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **podobieństwa**

CHMP uznaje, że produkt leczniczy Tryngolza jest podobny do zatwierdzonych sierocych produktów leczniczych, w rozumieniu definicji zawartej w art. 3 rozporządzenia Komisji (WE) nr 847/2000, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.

- **odstępstw**

CHMP uznaje, że zgodnie z art. 8 rozporządzenia (WE) nr 141/2000 i art. 3 rozporządzenia Komisji (WE) nr 847/2000 ma zastosowanie następujące odstępstwo określone w art. 8 ust. 3 tego samego rozporządzenia, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym:

we wniosku wnioskodawca udowodnił, że produkt leczniczy, chociaż jest podobny do produktu Waylivra, jest bezpieczniejszy, bardziej skuteczny lub z innych względów klinicznych lepszy (zgodnie z definicją zawartą w art. 3 rozporządzenia Komisji nr 847/2000) w tym samym wskazaniu do stosowania.