

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tryngolza 80 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou injector (pen) preumplut unidoză conține olezarsen 80 mg (sub formă de olezarsen sodic) în 0,8 ml de soluție.

Fiecare ml conține olezarsen 100 mg (sub formă de olezarsen sodic).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră până la galbenă, cu un pH de aproximativ 7,4 și osmolalitate de aproximativ 290 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tryngolza este indicat pentru tratamentul sindromului chilomicronemiei familiale (SCF) confirmat genetic, suplimentar față de dietă, la pacienții adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de olezarsen este de 80 mg, administrată prin injecție subcutanată o dată pe lună.

Doză omisă

În cazul în care o doză este omisă, Tryngolza trebuie administrat cât mai curând posibil. Trebuie să se reia administrarea la intervale lunare, de la data celei mai recente doze administrate.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (rată de filtrare glomerulară estimată [RFG_e] cuprinsă între ≥ 30 și < 90 ml/minut/1,73 m²) (vezi pct. 5.2).

Olezarsen nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal și trebuie utilizat la acești pacienți numai dacă beneficiul clinic anticipat depășește riscul.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină totală $\leq$ limita superioară a normalului [LSN] cu aspartat aminotransferază [AST] $>$ LSN, sau bilirubină totală $>$ 1-1,5 $\times$ LSN cu orice valoare a AST) (vezi pct. 5.2).

Olezarsen nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă și trebuie utilizat la acești pacienți numai dacă beneficiul clinic anticipat depășește riscul.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea acestui medicament la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Acest medicament este destinat numai administrării subcutanate. Acesta nu trebuie administrat intramuscular.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut este pentru o singură utilizare.

Pacienții și/sau persoanele care au grijă de pacient trebuie instruiți cu privire la administrarea acestui medicament, în conformitate cu instrucțiunile de utilizare detaliate furnizate la finalul prospectului.

Acest medicament trebuie administrat în abdomen sau în partea frontală a coapsei. Partea posterioară a brațului poate fi, de asemenea, utilizată ca loc de injectare, dacă injecția este administrată de un profesionist din domeniul sănătății sau de o persoană care are grijă de pacient. Acesta nu trebuie injectat în zone de piele care prezintă echimoze, sensibilitate, roșeață sau indurație, la nivelul cicatricilor sau pielii deteriorate; zona din jurul ombilicului trebuie evitată.

Este posibil ca unii pacienți să nu răspundă la tratament după 6 luni; în acest caz, medicul prescriptor trebuie să ia în considerare încetarea administrării de olezarsen, de la caz la caz.

Pentru instrucțiuni privind manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate

Reacții de hipersensibilitate (inclusiv simptome de eritem difuz și frisoane) au fost raportate la pacienții tratați cu Tryngolza (vezi pct. 4.8). Dacă apare o reacție gravă de hipersensibilitate, administrarea de Tryngolza trebuie oprită imediat și trebuie să se inițieze tratamentul adecvat.

Generalități

La momentul autorizării de punere pe piață, datele privind siguranța utilizării olezarsenului la pacienții cu SCF sunt limitate. Deși în timpul dezvoltării clinice nu au fost identificate riscuri grave de trombocitopenie, hepatotoxicitate sau toxicitate renală, aceste reacții adverse au fost observate în cazul unor oligonucleotide antisens și nu pot fi complet excluse.

Utilizarea la pacienți cu număr scăzut de trombocite

Unii pacienți cu SCF sunt susceptibili la variații ale numărului de trombocite în timp, ca parte a istoricului natural și progresiei bolii. Datele disponibile privind utilizarea olezarsenului la pacienții cu SCF cu număr de trombocite $<100\,000/\text{mm}^3$ sunt limitate.

Excipient cu efect cunoscut

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 80 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Studiile *in vitro* arată că olezarsenul nu este un substrat sau un inhibitor al transportatorilor, nu interacționează cu medicamentele care se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice și nu este un inhibitor sau un inductor al enzimelor citocromului P450 (CYP). Substanțele oligonucleotidice cu efect terapeutic, inclusiv olezarsen, nu sunt de obicei substraturi ale enzimelor CYP. Prin urmare, nu este de așteptat ca olezarsenul să cauzeze sau să fie influențat de interacțiuni mediate prin transportatori, legare de proteine plasmatice sau enzime CYP.

Tryngolza poate fi utilizat împreună cu alte medicamente hipolipemiante, de exemplu statine și fibrati.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea olezarsenului la femeile gravide sunt inexistente.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Tryngolza în timpul sarcinii și femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente.

Alăptarea

Nu există informații privind excreția olezarsenului/metaboliților acestuia în laptele uman, efectele olezarsenului asupra nou-născuților/sugarilor alăptați sau efectele olezarsenului asupra producerii de lapte la femeile tratate (vezi pct. 5.3).

Oligonucleotida antisens (OAS) neconjugată, care are aceeași secvență nucleotidică, dar fără N-acetilgalactozamină (GalNAc), a fost prezentă în concentrații foarte scăzute în laptele femelelor de șoarece în perioada de lactație. Medicamentele pe bază de oligonucleotide au de obicei o biodisponibilitate orală redusă. Pe baza biodisponibilității orale reduse a acestui medicament, concentrațiile scăzute prezente în laptele uman nu sunt considerate susceptibile să determine concentrații relevante din punct de vedere clinic la nou-născuții/sugarii alăptați.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratament având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind efectul acestui medicament asupra fertilității la om.

Nu s-au observat efecte adverse ale olezarsenului asupra fertilității la șoarece (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Olezarsen nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

La pacienții cu SCF, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului cu olezarsen au fost eritemul la nivelul locului de injectare (17%), cefaleea (16%), artralgia (15%) și vărsăturile (10%).

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Datele de siguranță descrise mai jos reflectă expunerea la olezarsen la 89 de pacienți cu SCF în studiile clinice, la care s-a administrat cel puțin o doză de olezarsen. Dintre aceștia, la 77 de pacienți s-a administrat tratament timp de cel puțin 6 luni și la 65 de pacienți s-a administrat tratament timp de cel puțin 12 luni. Durata medie a tratamentului pentru acești pacienți a fost de 521 de zile (interval: între 28 și 1080 de zile).

Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Eritem la nivelul locului de injectare	Modificări de culoare la nivelul locului de injectare Frisoane Durere la nivelul locului de injectare Tumefiere la nivelul locului de injectare

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipersensibilitate

S-a observat hipersensibilitate la administrarea de olezarsen. Reacții severe de hipersensibilitate (inclusiv simptome de bronhospasm, eritem difuz, tumefiere facială, urticarie, frisoane și mialgii) au fost observate la 2 pacienți în studiile clinice. La ambii pacienți, evenimentul a fost acut, a necesitat tratament și a dus la oprirea tratamentului.

Reacții la nivelul locului de injectare

Au apărut reacții la nivelul locului de injectare la pacienții cu SCF tratați cu olezarsen. Aceste reacții locale au fost în general ușoare și au constat în eritem la nivelul locului de injectare (17%), modificări de culoare (9%), durere (6%) și tumefiere (5%). Aceste evenimente sunt fie autolimitate, fie pot fi, de obicei, abordate terapeutic prin tratament simptomatic.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pacienții trebuie supravegheați cu atenție și trebuie administrate îngrijiri de susținere, după caz.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente care modifică lipidele, codul anatomo-terapeutic și chimic (ATC): încă nealocat

Mecanism de acțiune

Olezarsen este un conjugat format dintr-o oligonucleotidă antisens și o structură triantenară de N-acetilgalactozamină (GalNAc3), care determină degradarea acidului ribonucleic mesager (ARNm) al *apolipoproteinei C3* (apoC-III) prin legare selectivă la ARNm-ul acesteia, ceea ce duce la clivajul mediat de ribonucleaza H1 (RNază H1) al ARNm-ului apoC-III. Olezarsen este perfect complementar cu locusul de pe cromozomul 11, pozițiile 116,833,046 până la 116,833,065, corespunzând genei apoC-III conform bazei de date Ensembl, versiunea 109 (raportată la ansamblul de referință GRCh38) a genomului *homo sapiens*. Acest lucru determină reduceri specifice ale proteinei apoC-III serice, rezultând în scăderea concentrațiilor plasmatice ale trigliceridelor. Studiile sugerează că apoC-III reglează atât metabolizarea trigliceridelor, cât și clearance-ul hepatic al chilomicronilor și al altor lipoproteine cu conținut crescut de trigliceride.

Efecte farmacodinamice

Efectele olezarsenului asupra parametrilor lipidici

În cadrul unui studiu clinic de fază 3 la pacienții cu SCF (studiul Balance), administrarea de olezarsen a scăzut valorile apoC-III, trigliceridelor (TG), trigliceridelor chilomicronice, apolipoproteinei B-48 (apoB48), colesterolului total (CT) și colesterolului - lipoproteine cu densitate non-crescută (non-HDL-C). De asemenea, a crescut valorile colesterolului - lipoproteine cu densitate crescută (HDL), apolipoproteinei B totale (apoB) și colesterolului - lipoproteine cu densitate scăzută (LDL-C). Valorile medii ale LDL-C s-au menținut în intervalul normal (adică <70 mg/dl) la 74% dintre pacienți.

Electrofiziologie cardiacă

La o doză de 1,5 ori mai mare decât doza maximă recomandată pentru olezarsen, nu a fost observată nicio prelungire semnificativă clinic a intervalului QT corectat.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța olezarsenului au fost studiate într-un studiu clinic randomizat, multicentric, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (studiul Balance) care a inclus 66 de pacienți adulți cu SCF. Pacienții au fost selectați și înrolați pe baza unor variante genetice documentate de tip pierdere a funcției în diferite gene cunoscute ca provocând deficiențe complete sau parțiale ale activității enzimatice a lipoprotein lipazei, o enzimă care hidrolizează TG transportate de lipoproteinele cu conținut crescut de TG în acizi grași liberi. După o perioadă de introducere de ≥ 4 săptămâni, în care pacienții au continuat să urmeze o dietă cu ≤ 20 g de grăsime pe zi, pacienții au fost repartizați aleatoriu, în raport de 1:1, în cohorta A (50 mg) sau cohorta B (80 mg), și fiecare cohortă a fost apoi

repartizată aleatoriu în raport de 2:1 la administrarea de olezarsen sau respectiv placebo, prin injectare subcutanată, pe o perioadă de tratament de 53 de săptămâni.

Principalele criterii de includere în studiu au fost: diagnostic de SCF, confirmat prin documentarea caracterului homozigot, heterozigot compus sau heterozigot dublu pentru mutații de tip pierdere a funcției în gene cauzale pentru tipul 1 [cum sunt lipoprotein lipaza (LPL), proteina 1 de legare a lipoproteinelor cu densitate crescută ancorată în glicozilfosfatidilinozitol (GPIHBP1), apolipoproteina A5 (APOA5), apolipoproteina C2 (APOC2), glicerol-3-fosfat dehidrogenază 1 (GPD1) sau factorul de maturare a lipazei 1 (LMF1)]; și cu sau fără antecedente de pancreatită. Antecedentele de pancreatită sunt definite ca diagnostic documentat de pancreatită acută sau spitalizare pentru durere abdominală severă, compatibilă cu pancreatita acută, fără diagnostic alternativ, în intervalul de 10 ani anterior selecției. Înrolarea pacienților fără antecedente de pancreatită a fost plafonată la o proporție de 35% (adică ≤ 21 din cei 60 de pacienți planificați).

Caracteristicile demografice și inițiale ale pacienților au fost, în general, similare între cele 3 grupuri de tratament. Au fost înrolați un număr total de 66 de pacienți. Vârsta medie a fost de 45 de ani, 38 (58%) au fost femei, 56 (85%) au fost de rasă albă și 59 (89%) de etnie non-hispanică sau latinoamericană. Dintr-un total de 66 de pacienți, 55 (83%) au prezentat mutație de tip pierdere a funcției în gena LPL, inclusiv 40 (61%) cu mutație LPL homozigotă, iar 11 (17%) au prezentat alte variante cauzale în genele APOA5, GPIHBP1, LMF1 și APOC2. Proporția de pacienți cu diabet zaharat la momentul înrolării a fost de 32% în grupul de tratament cu olezarsen 80 mg și 14% în grupul de tratament cu olezarsen 50 mg, comparativ cu 26% în grupul cu administrare de placebo. În toate grupurile de tratament, pacienții înrolați se aflau sub tratament cu statine (24%), acizi grași omega-3 (38%), fibrați (46%) sau alte tratamente hipolipemiente (9%) la intrarea în studiu. Pacienții aflați sub tratament hipolipemiant au trebuit să mențină doze stabile timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de selecție și să rămână sub tratament stabil pe tot parcursul studiului. În plus, toți pacienții au trebuit să respecte regimul alimentar prescris pe întreaga durată a studiului. Șaptezeci și unu la sută (71%) din toți pacienții au avut antecedente de pancreatită acută documentată în ultimii 10 ani. Valoarea medie (abaterea standard [AS]) a TG în condiții de repaus alimentar la momentul inițial a fost de 2 629,5 (1 315,45) mg/dl.

Olezarsenul a determinat o reducere semnificativă din punct de vedere statistic a valorilor trigliceridelor în grupul de tratament cu doza de 80 mg, comparativ cu placebo, în ceea ce privește criteriul principal de evaluare a eficacității, definit ca modificarea procentuală a valorii trigliceridelor în condiții de repaus alimentar, de la momentul inițial până în luna 6 (media săptămânilor 23, 25 și 27), vezi Tabelul 2 de mai jos. Doza de olezarsen 50 mg nu face parte din schema terapeutică aprobată pentru SCF și nu sunt prezentate analize suplimentare.

Tabelul 2: Modificări medii față de momentul inițial (MI) și modificări procentuale (%) medii estimate prin metoda celor mai mici pătrate față de MI în ceea ce privește parametrii lipidici/lipoproteici la pacienții cu SCF în Lunile 6 și 12 (studiul Balance)

Parametru (mg/dl)	Olezarsen 80 mg N = 22			Placebo N = 23			Olezarsen 80 mg față de placebo	
	MI	Modifi care % în luna 6	Modifi care % în luna 12	MI	Modifi care % în luna 6	Modifi care % în luna 12	Diferența între tratamente (ÎI 95%)	
							în luna 6	în luna 12
Trigliceride	2 613,1	-32	-39	2595,7	+12	+21	-43,5* (-69,1, -17,9)	-59,4† (-90,7, -28,1)
ApoC-III	27,5	-66	-64	27,7	+8	+17	-73,7† (-94,6, -52,8)	-81,3† (-104,7, -57,9)
ApoB-48	11,6	-59	-79	14,2	+25	-4	-84,0† (-137,0, -31,0)	-75,6 (-153,2, +1,9)

Parametru (mg/dl)	Olezarsen 80 mg N = 22			Placebo N = 23			Olezarsen 80 mg față de placebo	
	MI	Modifi care % în luna 6	Modifi care % în luna 12	MI	Modifi care % în luna 6	Modifi care % în luna 12	Diferența între tratamente (Î 95%)	
							în luna 6	în luna 12
Non-HDL-C	262,9	-19	-28	271,3	+5	+12	-24,2 [†] (-40,5, -7,9)	-39,7 [†] (-63,1, -16,3)

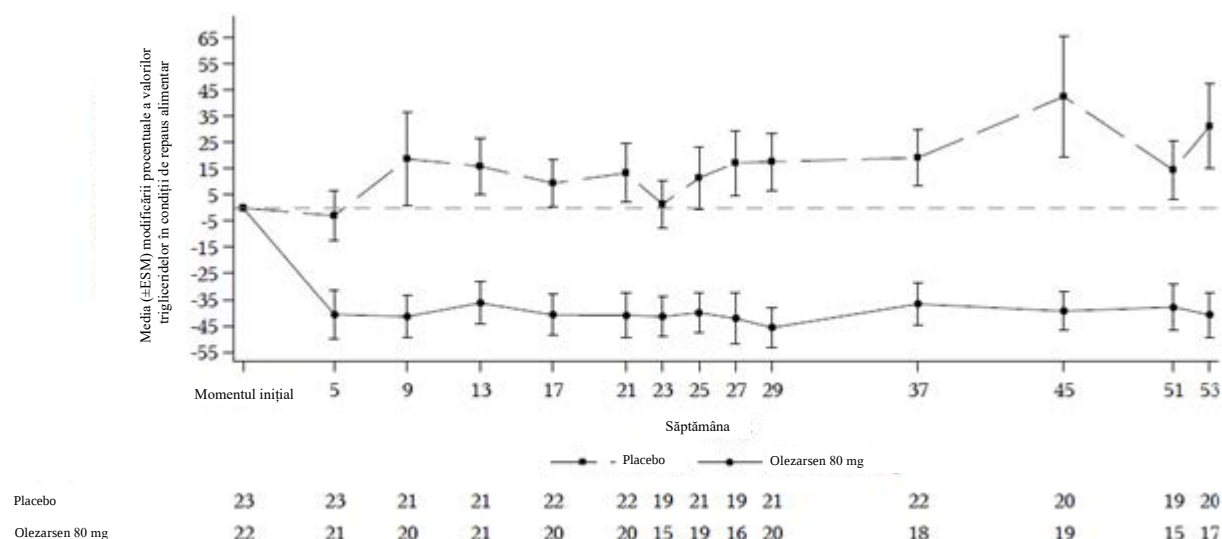
Abrevieri: apoB48 = apolipoproteina B-48; apoC-III = apolipoproteina CIII; non-HDL-C = colesterol cu lipoproteine cu densitate non-mare; N = număr de pacienți; Î = interval de încredere; MI = momentul inițial. Notă: Rezultatele analizelor s-au bazat pe o analiză a modelului de covarianță având drept efecte fixe tratamentul, cei doi factori de stratificare a randomizării, antecedentele de pancreatită în interval de 10 ani înainte de selecție (da față de nu), tratamentul anterior cu OAS neconjugată (da față de nu) și drept covariată, valoarea de la momentul inițial transformată logaritmă. Datele lipsă au fost imputate utilizând substituția cu valorile din perioada de eliminare cu placebo. Î 95% ale diferențelor de tratament au fost calculate utilizând un estimator robust al varianței.

* A atins semnificația statistică (valoarea $p < 0,05$).

† A atins semnificația nominală (valoarea $p < 0,05$).

Modificarea procentuală ajustată pentru placebo a valorilor TG față de momentul inițial în luna 12 în grupul de tratament cu olezarsen 80 mg a fost nominal semnificativă (Tabelul 2). În urma administrării dozei de olezarsen 80 mg la interval de 4 săptămâni, s-a observat o scădere a valorilor apoC-III în condiții de repaus alimentar la prima evaluare (săptămâna 5). Modificarea procentuală față de momentul inițial, corectată cu placebo, a fost de -57%, -69%, -74%, și -81% în lunile 1, 3, 6 și, respectiv, 12. Reducerile valorilor apoB-48 și non-HDL-C în grupul de tratament cu olezarsen 80 mg au fost demonstrate în luna 6 și au fost susținute în luna 12. Modificările procentuale medii ale valorilor TG față de momentul inițial în timp au demonstrat un efect consecvent de scădere în timpul perioadei de tratament de 12 luni (Figura 1).

Figura 1: Modificarea procentuală în timp a valorilor trigliceridelor în condiții de repaus alimentar (studiul Balance)



Pe parcursul perioadei de tratament de 12 luni, incidența numerică a pancreatitei la pacienții tratați cu olezarsen 80 mg a fost mai mică, comparativ cu placebo (1 pacient a prezentat 1 eveniment de pancreatită acută adjudecată în grupul de tratament cu olezarsen 80 mg, comparativ cu 11 evenimente prezentate de 7 pacienți din grupul cu administrare de placebo). Timpul până la apariția primului eveniment de pancreatită a fost mai lung în grupul tratat cu olezarsen 80 mg (357 de zile), comparativ cu placebo (9 zile). Rata medie de apariție a evenimentelor de pancreatită la 100 pacient-ani a fost de 4,37 pentru grupul total de tratament cu olezarsen (80 mg și 50 mg), comparativ cu 36,31 pentru

grupul cu administrare de placebo. Raportul ratei medii de apariție a evenimentelor de pancreatită pentru grupul total de tratament cu olezarsen față de placebo a fost de 0,12 (Î 95%: 0,022, 0,656).

Vârșnici

În studiile clinice, 111 (38%) de pacienți tratați cu olezarsen aveau vârsta ≥ 65 de ani. Nu au fost observate diferențe generale în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea între acești pacienți și pacienții adulți mai tineri.

Imunogenitate

În studiul Balance, cu o durată a tratamentului de până la 53 de săptămâni, anticorpii antimedicament (AAM) au fost depistați foarte frecvent, 18 din 43 (42%) de pacienți tratați cu olezarsen dezvoltând AAM în timpul tratamentului. Nu au fost observate dovezi ale unui impact al AAM asupra farmacodinamicii, siguranței sau eficacității; cu toate acestea, datele sunt limitate.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu olezarsen la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul SCF (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice (FC) ale olezarsenului au fost evaluate după administrarea subcutanată de doze unice și repetate (o dată într-o săptămână și o dată la interval de 4 săptămâni) la subiecți sănătoși și de doze repetate (o dată la interval de 4 săptămâni) la pacienții cu SCF.

Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) ale olezarsenului au prezentat o creștere ușor mai mare decât cea proporțională cu doza după administrarea unor doze subcutanate unice cuprinse între 10 și 120 mg (adică de 0,13 până la 1,5 ori mai mari decât doza recomandată) la voluntarii sănătoși.

Estimările la nivelul populației (media $\pm$ AS) ale C_{max} și ASC la starea de echilibru pe intervalul de doze (ASC_{τ}) au fost de 883 ± 662 ng/ml și, respectiv, 7440 ± 3880 ng x oră/ml, după administrarea lunară a unei doze de 80 mg la pacienții cu SCF. Nu s-a observat o acumulare a olezarsenului din punct de vedere al C_{max} și ASC în urma administrării de doze repetate (o dată la interval de 4 săptămâni).

Absorbție

În urma administrării subcutanate, olezarsenul se absoarbe rapid, timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime fiind de aproximativ 2 ore după administrarea dozei, pe baza estimărilor la nivelul populației.

Distribuție

Este de așteptat ca olezarsenul să se distribuie în principal la nivel hepatic și în cortexul renal după administrarea subcutanată. Olezarsenul se leagă de proteinele plasmatice umane ($> 99\%$) *in vitro*. Estimările la nivelul populației pentru volumul aparent de distribuție central sunt de 91,9 l, iar pentru volumul aparent de distribuție periferic, de 2960 l.

Metabolizare

Olezarsenul nu este substrat pentru metabolizarea prin intermediul enzimelor CYP și este metabolizat de endo- și exonucleaze în fragmente oligonucleotidice scurte, de dimensiuni variabile.

Eliminare

Timpul terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 4 săptămâni. Frația medie de OAS nemodificată eliminată în urină a fost mai mică de 1% din doza administrată, în interval de 24 de ore.

Imunogenitate

Incidența observată a AAM depinde foarte mult de sensibilitatea și specificitatea testului. În studiul Balance, prezența AAM nu a afectat $C_{\max}$ plasmatică a olezarsenului, dar a crescut concentrațiile reziduale ($C_{\text{reziduală}}$).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii clinice formale pentru a investiga efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii olezarsenului. O analiză farmacocinetică și farmacodinamică la nivel de populație nu a evidențiat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în farmacocinetica sau farmacodinamica olezarsenului în funcție de insuficiența renală ușoară și moderată (RFGc cuprinsă între ≥ 30 și < 90 ml/minut/1,73 m²).

Olezarsenul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii clinice formale pentru a investiga efectul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii olezarsenului. O analiză farmacocinetică și farmacodinamică la nivel de populație nu a evidențiat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în farmacocinetica sau farmacodinamica olezarsenului în funcție de insuficiența hepatică ușoară (bilirubină totală $\leq$ LSN cu AST $>$ LSN; sau bilirubină totală $> 1-1,5 \times$ LSN cu orice valori ale AST).

Olezarsenul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

Vârstă, sex, greutate și rasă

Pe baza analizei farmacocinetice și farmacodinamice la nivel de populație, greutatea corporală (cuprinsă în intervalul de 45 până la 131 kg), sexul și rasa nu au niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra expunerii la olezarsen sau asupra scăderii valorilor apoC-III și trigliceridelor la starea de echilibru.

Nu s-au observat diferențe generale de farmacocinetică între pacienții adulți și vârstnici (vârsta ≥ 65 de ani).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

În studiile la animale care au utilizat forma neconjugată a olezarsenului, volanesorsen, datele disponibile au evidențiat excreția unor cantități foarte mici de volanesorsen în lapte. Datorită biodisponibilității orale reduse a volanesorsenului, aceste concentrații scăzute în lapte nu sunt considerate susceptibile să determine expunere sistemică în timpul alăptării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dihidrogenofosfat de sodiu (E339)
Hidrogenofosfat disodic (E339)
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) (E524)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) (E507)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Tryngolza poate fi păstrat în ambalajul original în afara frigiderului (la temperaturi de până la 30°C) timp de până la 6 săptămâni. Dacă nu este utilizat în decurs de 6 săptămâni, acesta trebuie eliminat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,8 ml soluție injectabilă în seringă din sticlă de tip I, cu ac fix din oțel inoxidabil, apărătoare rigidă pentru ac și dop-piston din elastomer clorobutil siliconizat. Seringa este asamblată într-un stilou injector (pen) preumplut unidoză pentru o singură utilizare.

Ambalajul conține un stilou injector (pen) preumplut.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Stiloul injector (pen) preumplut unidoză trebuie scos de la păstrare din frigider (între 2°C și 8°C) cu cel puțin 30 de minute înainte de utilizare, pentru a-i permite să ajungă la temperatura camerei (la temperaturi de până la 30°C) înainte de injectare. Nu trebuie utilizate alte metode de încălzire (de exemplu, apă fierbinte sau cuptor cu microunde).

Medicamentul trebuie inspectat vizual înainte de administrare. Soluția trebuie să fie un lichid limpede și incolor până la galben. Este normal să se observe bule de aer în soluție. Dacă soluția este tulbure sau conține particule vizibile, conținutul nu trebuie injectat, iar medicamentul trebuie returnat la farmacie. A nu se utiliza dacă soluția pare congelată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1969/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ – AMBALAJ UNITAR****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tryngolza 80 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
olezarsen

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut unidoză conține olezarsen 80 mg (sub formă de olezarsen sodic) în 0,8 ml de soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Dihidrogenofosfat de sodiu, hidrogenofosfat disodic, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric și hidroxid de sodiu. [Vezi prospectul pentru informații suplimentare.](#)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

[Soluție injectabilă](#)

1 stilou injector (pen) preumplut

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru o singură utilizare
Administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.

[Deschideți aici](#)

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Data eliminării (pentru păstrare la temperaturi de până la 30°C): ____/____/____

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1969/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Tryngolza

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Tryngolza 80 mg injecție
olezarsen
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,8 ml (1 doză)

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Tryngolza 80 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut olezarsen

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tryngolza și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tryngolza
3. Cum să utilizați Tryngolza
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tryngolza
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tryngolza și pentru ce se utilizează

Tryngolza este un medicament care modifică modul în care organismul descompune grăsimile (un așa-numit medicament hipolipemiant). Acesta conține substanța activă olezarsen.

Acesta este utilizat împreună cu restricțiile alimentare pentru a trata persoanele cu vârsta de 18 ani și peste cu sindromul chilomicronemiei familiale (SCF). SCF este o boală moștenită, care provoacă valori anormal de mari ale grăsimilor numite trigliceride în sânge. Acest lucru poate duce la inflamarea pancreasului, cauzând dureri severe, afecțiuni de durată ale pancreasului și poate pune în pericol viața.

Olezarsenul acționează prin blocarea producerii moleculei care încetinește eliminarea trigliceridelor. Procedând astfel, ajută la scăderea valorilor trigliceridelor din sânge și poate ajuta la reducerea incidenței pancreatitei acute (inflamația pancreasului).

Vi se va administra Tryngolza numai dacă testele genetice au confirmat că aveți SCF.

Tryngolza poate fi utilizat după ce vi s-au administrat deja alte medicamente utilizate pentru scăderea valorilor trigliceridelor în sânge și ați urmat o dietă săracă în grăsimi, fără ca aceste măsuri să aibă prea mult efect.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tryngolza

Nu utilizați Tryngolza

- dacă sunteți alergic la olezarsen sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a utiliza Tryngolza dacă aveți oricare dintre următoarele probleme medicale:

- Orice probleme cu ficatul sau rinichii.
- Un număr scăzut de trombocite în sânge. Trombocitele sunt un tip de celule din sânge care se leagă între ele, pentru a ajuta la formarea cheagului de sânge.

Reacții alergice

Tryngolza poate provoca reacții alergice grave. Opriți utilizarea Tryngolza și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome ale unei reacții alergice grave (vezi pct. 4).

Copii și adolescenți

Nu utilizați Tryngolza dacă aveți sub 18 ani. Olezarsen nu a fost studiat la pacienții cu vârsta sub 18 ani și nu se cunoaște cum îi va afecta acest medicament.

Tryngolza împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Tryngolza poate fi utilizat împreună cu alte medicamente hipolipemiente, de exemplu statine și fibrati.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se cunoaște dacă acest medicament poate dăuna fătului. Este de preferat să evitați utilizarea Tryngolza dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente.

Nu se cunoaște dacă olezarsenul trece în laptele matern. Nu se cunoaște dacă acest medicament poate afecta un nou-născut/sugar alăptat. Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați; medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să luați acest medicament sau să alăptați, în funcție de ce este mai bine pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Tryngolza nu are niciun efect sau are un efect neglijabil asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 80 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Tryngolza

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur(ă).

Trebuie să continuați dieta cu conținut foarte redus de grăsimi pe care v-a recomandat-o medicul dumneavoastră în timpul tratamentului cu Tryngolza.

Doza recomandată este de 80 mg o dată pe lună; doza trebuie administrată în aceeași zi în fiecare lună.

Tryngolza trebuie injectat sub piele (administrare subcutanată) în regiunea burții (abdomen) sau în partea din față-sus a picioarelor sau partea din spate-sus a brațelor. Dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește veți fi instruiți cu privire la utilizarea Tryngolza, conform instrucțiunilor de utilizare furnizate la sfârșitul acestui prospect. Când vă injectați singur acest medicament, îl puteți injecta doar sub pielea abdomenului sau a părții de sus a coapselor. Numai un profesionist din domeniul sănătății sau persoana care are grijă de dumneavoastră vă poate face o injecție în partea din spate-sus a brațului.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut unidoză din acest medicament vă administrează o doză de 80 mg în 0,8 ml. Stiloul injector (pen) poate fi utilizat o singură dată și trebuie aruncat după utilizare.

Înainte de a utiliza acest medicament, este important să citiți, să înțelegeți și să urmați îndeaproape instrucțiunile de utilizare oferite la sfârșitul acestui prospect.

Nu utilizați acest medicament dacă soluția pare congelată, este tulbure sau conține particule; trebuie să fie un lichid limpede și incolor până la galben. Este posibil să observați bule de aer în soluție, acest lucru este normal.

Nu injectați:

- la mai puțin de 5 cm distanță de buric.
- în pielea care este vânătă, sensibilă, roșie sau întărită.
- în cicatrici sau în pielea deteriorată.

Dacă utilizați mai mult Tryngolza decât trebuie

Dacă injectați prea mult Tryngolza, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau mergeți imediat la secția de urgență a unui spital, chiar dacă nu prezentați simptome. Veți fi monitorizat și veți primi îngrijiri de susținere, dacă este necesar. Aduceți cu dumneavoastră cutia medicamentului sau stiloul injector (pen).

Dacă uitați să utilizați Tryngolza

Dacă omiteți doza dumneavoastră de Tryngolza, injectați doza următoare în cel mai scurt timp posibil și continuați injecțiile lunare ulterior. Dacă aveți întrebări cu privire la programul dumneavoastră de administrare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă încetați să utilizați Tryngolza

Nu încetați să utilizați Tryngolza decât dacă ați discutat cu medicul dumneavoastră despre acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră:

- reacții alergice (de hipersensibilitate). Acestea pot pune în pericol viața. Simptomele unei reacții alergice pot include dificultăți la respirație, constricție în gât, umflare a feței, buzelor, gurii, limbii și/sau gâtului, înroșire a pielii și frisoane.

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- durere de cap
- durere, sensibilitate sau rigiditate la nivelul articulațiilor (artralgie)
- înroșire (eritem) la nivelul locului de injectare
- stare de rău (vărsături).

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- durere musculară (mialgie)
- modificare a culorii pielii la nivelul locului de injectare
- tremurături (frisoane)
- durere la nivelul locului de injectare
- umflare la nivelul locului de injectare.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tryngolza

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta stiloului injector (pen) preumplut, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Tryngolza poate fi, de asemenea, păstrat în ambalajul original în afara frigiderului (la temperaturi de până la 30°C), timp de până la 6 săptămâni. Dacă păstrați Tryngolza în afara frigiderului, scrieți data de eliminare pe cutie. Data de eliminare este la maximum 6 săptămâni după scoaterea medicamentului din frigider și trebuie notată în spațiul indicat pentru păstrarea la temperaturi de până la 30°C. Dacă a trecut data de expirare de pe eticheta stiloului injector (pen) preumplut sau data de eliminare înscrisă pe cutie, nu utilizați stiloul injector (pen) preumplut și aruncați-l.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tryngolza

- Substanța activă este olezarsen. Fiecare stilou injector (pen) preumplut unidoză conține olezarsen 80 mg în 0,8 ml.
- Celelalte componente sunt dihidrogenofosfat de sodiu (E339), hidrogenofosfat disodic (E339), clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu (E524), acid clorhidric (E507) (vezi pct. 2, subpunctul „Sodiu”).

Cum arată Tryngolza și conținutul ambalajului

Tryngolza este o soluție injectabilă limpede, incoloră până la galbenă, într-un stilou injector (pen) preumplut unidoză. Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 0,8 ml de soluție.

Mărime de ambalaj: un stilou injector (pen) preumplut.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

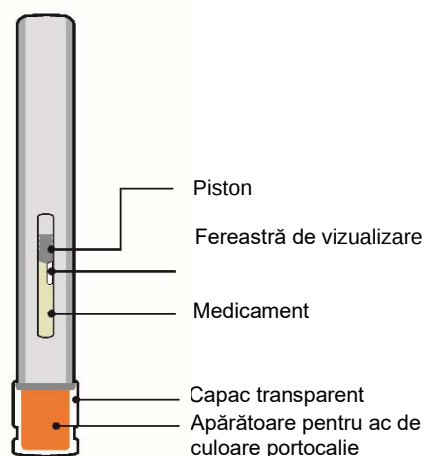
Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Tryngolza este o injecție administrată sub piele, cu un stilou injector (pen) preumplut unidoză. Nu utilizați Tryngolza până când nu înțelegeți complet procedura descrisă mai jos. Dacă aveți întrebări cu privire la modul de utilizare a Tryngolza, vă rugăm să contactați medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.

Stilou injector (pen) preumplut unidoză



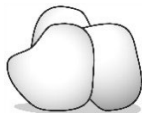
Alte consumabile (nu sunt incluse)



Tampon cu alcool



Recipient pentru obiecte ascuțite



Tampon de vată sau tifon



Plasture mic

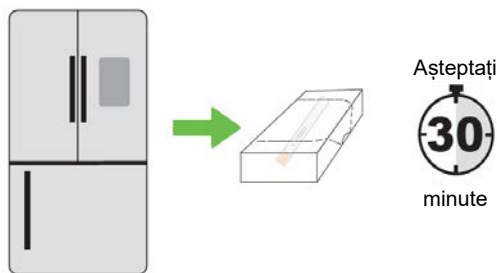
Pregătiți-vă să injectați Tryngolza

Pasul 1 Scoateți medicamentul de la frigider

a) Scoateți stiloul injector (pen) preumplut de la frigider (2°C – 8°C).

b) Păstrați stiloul injector (pen) preumplut în cutia originală și lăsați stiloul injector (pen) preumplut să ajungă la temperatura camerei (până la 30°C) timp de 30 de minute înainte de injectare.

Nu încercați să accelerați procesul de încălzire folosind alte surse de căldură, cum sunt cuptorul cu microunde sau apa fierbinte.



Dacă păstrați Tryngolza în afara frigiderului, scrieți data de eliminare pe cutie. Data de eliminare este la maximum 6 săptămâni după scoaterea medicamentului din frigider și trebuie notată în spațiul indicat pentru păstrarea la temperaturi de până la 30°C.

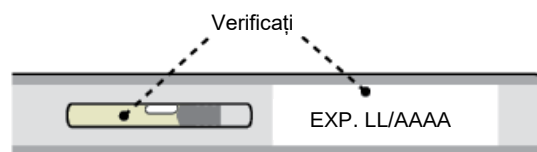
Pasul 2 Inspectați medicamentul

a) Verificați data de expirare („EXP”). Nu utilizați Tryngolza dacă a trecut data EXP sau data de eliminare de pe cutie.

b) Verificați medicamentul prin fereastra de vizualizare. Medicamentul trebuie să fie un lichid limpede și incolor până la galben. Nu trebuie să prezinte particule. Este normal să se observe bule de aer în soluție.

Nu utilizați stiloul injector (pen) preumplut în cazul în care:

- capacul transparent lipsește sau nu este atașat.
- data de expirare („EXP”) sau data de eliminare a trecut.
- medicamentul are un aspect congelat, tulbure sau prezintă particule.
- stiloul injector (pen) preumplut pare deteriorat.



Pasul 3 Alegeți locul de injectare

a) Alegeți un loc de injectare în zona abdomenului sau pe partea din față a coapsei.

b) Numai persoanele care au grijă de pacient pot alege un loc de pe partea din spate a brațului.

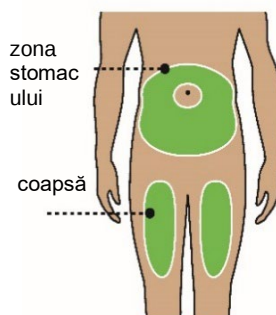
Nu injectați:

la mai puțin de 5 cm distanță de buric (ombilic).

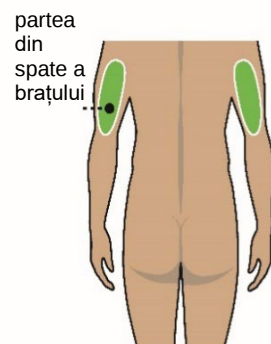
în pielea care este vânătă, sensibilă, roșie sau întărită.

în cicatrici sau în pielea deteriorată.

Pentru toate persoanele



Numai pentru îngrijitori



Pasul 4 Spălați-vă pe mâini și curățați locul de injectare

a) Spălați-vă pe mâini cu apă și săpun.

b) Curățați locul de injectare cu un tampon cu alcool, printr-o mișcare circulară. Lăsați pielea să se usuce la aer.

Nu atingeți pielea curățată înainte de injectare.



Injectarea Tryngolza

Pasul 5 Scoateți și aruncați capacul transparent

a) Țineți stiloul injector (pen) preumplut de partea din mijloc, cu capacul transparent îndreptat în direcție opusă față de dumneavoastră.

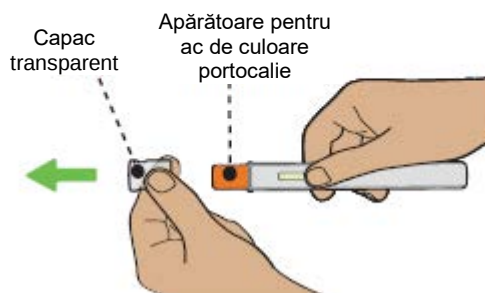
b) Scoateți capacul transparent, trăgându-l direct. **Nu** răsuciți când îl scoateți. Acul este în interiorul apărătoarei pentru ac de culoare portocalie.

c) Aruncați capacul transparent în coșul de gunoi sau în recipientul pentru obiecte ascuțite.

Nu scoateți capacul transparent decât imediat înainte de injectare.

Nu puneți capacul la loc pe stiloul injector (pen) preumplut.

Nu împingeți apărătoarea pentru ac de culoare portocalie în mână sau deget.



Pasul 6 Începeți injectarea

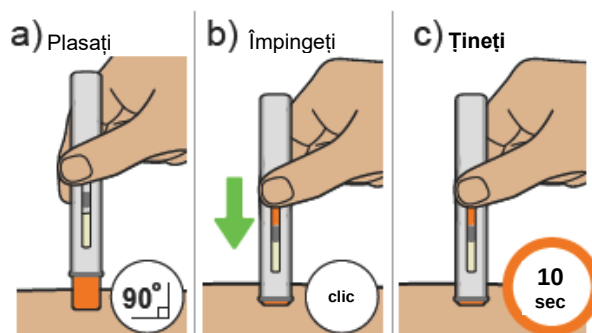
a) Țineți stiloul injector (pen) preumplut într-o mână. Așezați apărătoarea pentru ac de culoare portocalie la un unghi de 90 de grade față de piele. Asigurați-vă că puteți vedea fereastra de vizualizare.

b) Împingeți ferm și țineți stiloul injector (pen) preumplut perpendicular pe piele. Veți auzi un clic când începe injectia.

Este posibil să auziți un al doilea clic. Acest lucru este normal. Procedura nu este finalizată.

c) Țineți stiloul injector (pen) preumplut pe piele timp de 10 secunde, pentru a vă asigura că a fost administrată întreaga doză.

Nu mișcați, nu rotiți și nu schimbați unghiul stiloului injector (pen) preumplut în timpul injectiei.



Etapa 7 Finalizați injectia

a) Verificați dacă tija de culoare portocalie a pistonului s-a deplasat în jos și umple întreaga fereastră de vizualizare. Dacă tija de culoare portocalie a pistonului nu umple fereastra de vizualizare, este posibil să nu se fi administrat doza completă.

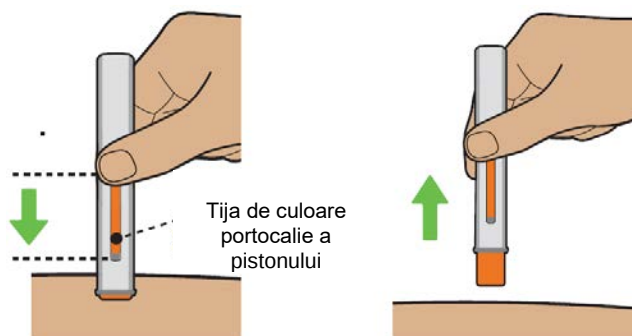
Dacă se întâmplă acest lucru sau dacă aveți alte nelămuriri, adresați-vă profesionistului din domeniul sănătății care se ocupă de dumneavoastră.

b) Scoateți stiloul injector (pen) preumplut ridicându-l drept în sus. După îndepărtarea de pe piele, apărătoarea pentru ac de culoare portocalie se fixează în poziție și acoperă acul.

c) Este posibil să existe o cantitate mică de sânge sau lichid în locul în care ați injectat. Acest lucru este normal.

Dacă este necesar, apăsați un tampon de vată sau tifon pe zonă și aplicați un plasture mic.

Nu reutilizați stiloul injector (pen) preumplut.



Eliminarea Tryngolza

Pasul 8 Aruncați stiloul injector (pen) preumplut

După utilizare, puneți imediat stiloul injector (pen) preumplut utilizat într-un recipient pentru obiecte ascuțite.

Nu aruncați stiloul injector (pen) preumplut pe calea reziduurilor menajere.

Nu reciclați recipientul pentru obiecte ascuțite.

Nu reutilizați stiloul injector (pen) preumplut sau capacul transparent.

Dacă nu aveți un recipient pentru obiecte ascuțite, puteți utiliza un recipient de uz casnic care:

- este fabricat dintr-un plastic rezistent,
- poate fi închis cu un capac etanș, rezistent la perforare, fără ca obiectele ascuțite să poată ieși,
- este vertical și stabil în timpul utilizării,
- este rezistent la scurgeri și
- este etichetat corespunzător pentru a avertiza cu privire la deșeurile periculoase din interiorul recipientului.



Atunci când recipientul pentru obiecte ascuțite este aproape plin, trebuie să urmați ghidurile comunității dumneavoastră pentru metoda corectă de eliminare a recipientului pentru obiecte ascuțite. Este posibil să existe legi locale cu privire la modul în care trebuie să aruncați stilourile injectoare (pen) preumplute folosite. Adresați-vă farmacistului sau consultați site-ul autorităților locale de sănătate publică (acolo unde este disponibil) pentru mai multe detalii privind modul în care trebuie să eliminați obiectele ascuțite în localitatea dumneavoastră.

ANEXA IV

CONCLUZII PRIVIND SIMILARITATEA ȘI DEROGAREA, PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU MEDICAMENTE

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **Similaritatea**

CHMP consideră că Tryngolza este similar cu medicamentele orfane autorizate în temeiul articolului 3 din Regulamentul (CE) nr. 847/2000 al Comisiei, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.

- **Derogarea**

CHMP consideră că, în temeiul articolului 8 din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 și al articolului 3 din Regulamentul (CE) nr. 847/2000 al Comisiei, se aplică următoarea derogare stipulată la articolul 8 alineatul (3) din același regulament, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare:

solicitantul a putut demonstra în cerere faptul că medicamentul, deși este similar cu Waylivra, este mai sigur, mai eficient sau în alte privințe superior din punct de vedere clinic (conform definiției de la articolul 3 din Regulamentul (CE) nr. 847/2000 al Comisiei) pentru aceeași indicație terapeutică.