

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tryngolza 80 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üheannuselises pen-süstlis on 0,8 ml lahust, milles on 80 mg olesarseeni (naatriumolesarseenina).

Üks milliliiter lahust sisaldab 100 mg olesarseeni (naatriumolesarseenina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Läbipaistev värvitu või kollakas lahus, mille pH on ligikaudu 7,4 ja osmolaalsus ligikaudu 290 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tryngolza on näidustatud geneetiliselt kinnitatud perekondliku külomikroneemia sündroomi raviks täiskasvanud patsientidel lisaks dieedile.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Olesarseeni soovitatav annus on 80 mg, mis manustatakse kord kuus subkutaanse süstena.

Vahelejäänud annus

Annuse vahele jäämise korral tuleb Tryngolzat manustada võimalikult peatselt. Kuulise intervalliga annustamist tuleb jätkata viimati manustatud annuse kuupäevast lähtudes.

Patsientide erirühmad

Eakad

≥65 aasta vanustel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (*estimated glomerular filtration rate*; eGFR) ≥30 kuni <90 ml/min/1,73 m²) (vt lõik 5.2).

Olesarseeni ei ole uuritud raske neerukahjustuse ega lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, mistõttu võib ravimit neil patsientidel kasutada vaid siis, kui eeldatav kliiniline kasu kaalub üles asjaomased riskid.

Maksakahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik kerge maksakahjustusega patsientidel (normi ülempiirist (*upper limit of normal*; ULN) madalam või sellega samaväärne üldbilirubiini tase ja normi ülempiirist kõrgem aspartaadi aminotransferaasi (*aspartate aminotransferase*; ASAT) väärtus või aspartaadi aminotransferaasi mis tahes väärtusega üldbilirubiini tase, mis on normi ülempiirist >1...1,5 korda kõrgem) (vt lõik 5.2).

Olesarseeni ei ole uuritud mõõduka ega raske maksakahjustusega patsientidel, mistõttu võib ravimit neil patsientidel kasutada vaid siis, kui eeldatav kliiniline kasu kaalub üles asjaomased riskid.

Lapsed

Selle ravimpreparaadi ohutus ja efektiivsus lastel ning alla 18-aastastel noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

See ravimpreparaat on mõeldud üksnes subkutaanseks kasutamiseks. Seda ei tohi manustada intramuskulaarselt.

Pen-süstlid on ette nähtud vaid ühekordseks kasutuseks.

Patsiente ja/või hooldajaid tuleb juhendada ravimi manustamiseks vastavalt pakendi infolehe lõpus esitatud põhjalikule kasutusjuhendile.

Ravimit tuleb manustada kõhupiirkonda või reie esiosasse. Kui süste teeb tervishoiutöötaja või hooldaja, võib süstekohana kasutada ka õlavarre tagakülge.

Seda ei tohi süstida verevalumiga, tundlikku, punetavasse, kõvastunud, armistunud ega vigastatud nahapiirkonda ning hoiduda tuleb süste naba ümbrusesse tegemisest.

Mõnel patsiendil ei pruugi pärast 6-kuulist ravi ravivastust tekkida, sel juhul peab ravi määranud arst kaaluma olesarseeniga saadava ravi lõpetamist individuaalselt.

Ravimpreparaadi käsitlemise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkusreaktsioonid

Raviks Tryngolzat saanud patsientidel on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest (sümptomid on muu hulgas hõlmanud difuusset erüteemi ja külmavärinaid) (vt lõik 4.8). Raske ülitundlikkusreaktsiooni korral tuleb Tryngolza manustamine viivitamata lõpetada ja alustada asjakohast ravi.

Üldiselt

Müügiloa saamise ajal on ohutusandmed olesarseeni kasutamise kohta perekondliku külomikroneemia sündroomiga patsientidel piiratud. Kuigi kliinilise arenduse käigus tõsiseid trombotsütopeeniaga või maksale või neerudele avalduva toksilisusega seotud riske ei tuvastatud, on mõningate antisenssoligonukleotiidide kasutamisel neid kõrvatoimeid täheldatud ja neid ei saa täielikult välistada.

Kasutamine trombotsüütide vähesusega patsientidel

Mõningatel perekondliku külomikroneemia sündroomiga patsientidel kaldub haiguse loomuliku kulu ja progresseerumise tulemusena trombotsüütide arv aja jooksul varieeruma. Olesarseeni kasutamise kohta perekondliku külomikroneemia sündroomiga patsientidel, kelle trombotsüütide arv on $< 100\,000/\text{mm}^3$, on andmed piiratud.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Natrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 80 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

In vitro uuringud on näidanud, et olesarseen ei ole transporterite substraat ega inhibiitor, sellel ei ole koostoimeid tugevalt plasmavalkudega seonduvate ravimitega ning see ei ole tsütokroom P450 (CYP) ensüümide inhibiitor ega indutseerija. Üldjuhul ei ole oligonukleotiidsed ravimid, sealhulgas olesarseen, CYP ensüümide substraadid. Sellest johtuvalt ei ole oodata, et olesarseen põhjustaks transporterite, plasmavalkudega seondumise või CYP ensüümide kaudu vahendatud koostoimeid ega oleks nende poolt mõjutatud.

Tryngolzat võib kasutada koos muude lipiidide taset langetavate ravimitega, näiteks statiinide ja fibraatidega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Olesarseeni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida Tryngolza kasutamist raseduse ajal ning rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Puudub teave olesarseeni/metaboliitide eritumise kohta rinnapiima, olesarseeni toime kohta rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele või olesarseeni toime kohta ravitud naiste rinnapiima produktsioonile (vt lõik 5.3).

Konjugeerimata antisenssoligonukleotiid (*unconjugated antisense oligonucleotide*; ASO), millel on sama nukleotiidide järjestus, kuid mis ei sisalda N-atsetüülgalaktoosamiini (GalNAc), eritus lakteerivate hiirte piima väga vähesel määral. Üldjuhul on oligonukleotiidipõhiste preparaatide suukaudne biosaadavus madal. Selle ravimpreparaadi halvast suukaudsest biosaadavusest lähtudes on ebatõenäoline, et vähene rinnapiimas sisalduv kogus võiks kaasa tuua kliiniliselt olulisi tasemeid rinnaga toidetavatel vastsündinutel/imikutel.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/mitte alustamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Kliinilised andmed selle ravimpreparaadi mõjust inimeste fertiilsusele ei ole saadaval.

Hiirtel olesarseeni kahjulikku toimet viljakusele ei täheldatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Olesarseen ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Perekondliku külomikroneemia sündroomiga patsientidel olid kõige sagedasemad olesarseeniga ravi ajal teatatud kõrvaltoimed süstekoha erüteem (17%), peavalu (16%), liigesevalu (15%) ja oksendamine (10%).

Kõrvaltoimete tabel

Alljärgnevalt välja toodud ohutusalsed andmed käsitlevad olesarseeni kasutamist kliinilistes uuringutes 89 perekondliku külomikroneemia sündroomiga patsiendil, kes said vähemalt ühe annuse olesarseeni. Neist patsientidest 77 said ravi vähemalt kuus kuud ning 65 patsienti said ravi vähemalt 12 kuud. Patsientide ravi keskmine kestus oli 521 päeva (vahemik: 28...1080 päeva).

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organisüsteemi klasside järgi. Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud järgmist konventsiooni kasutades: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud nende tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus
Närvisüsteemi häired	Peavalu	
Seedetrakti häired	Oksendamine	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Liigesevalu	Lihasevalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süsteekoha erüteem	Süsteekoha värvuse muutus Külmavärinad Süsteekoha valu Süsteekoha turse

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ülitundlikkus

Olesarseeni kasutamisel on täheldatud ülitundlikkust. Raskeid ülitundlikkusreaktsioone (sealhulgas sümptomeid, nagu bronhospasm, difuusne erüteem, näoturse, nõgestõbi, külmavärinad ja lihasevalud) on täheldatud kliinilistes uuringutes 2 patsiendil. Mõlemal patsiendil oli näht äge, vajab ravi ja tingis ravi lõpetamise.

Süsteekoha reaktsioonid

Raviks olesarseeni saanud perekondliku külomikroneemia sündroomiga patsientidel esines süstekoha reaktsioone. Enamasti olid need paiksed reaktsioonid kergekujulised ning hõlmasid järgmisi: süstekoha erüteem (17%), värvuse muutus (9%), valu (6%) ja turse (5%). Need nähud mööduvad iseenesest või saab neid tavaliselt sümptomaatilise raviga leevendada.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja võtta asjakohased toetusravi meetmed.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: lipiidisisaldust muutvad ained, teised lipiidisisaldust muutvad ained, anatoomilis-terapeutilise keemilise klassifikatsiooni (ATC) kood: ei ole veel omistatud

Toimemehhanism

Olesarseen on antisenssologonukleotiidi ja triantennaarse N-atsetüülgalaktoosamiini (GalNAc3) konjugaat, mis põhjustab *apolipoproteiin C3* (apoC-III) informatsiooni kandva ribonukleiinhappe (mRNA) degradatsiooni. Toimemehhanismi aluseks on selektiivne seondumine asjaomase mRNA-ga, millega kaasneb ribonukleas H1 (RNase H1) vahendusel toimuv apoC-III mRNA sideme katkemine. Olesarseen on kromosoomi 11 saidi positsioonide 116833046 kuni 116833065 suhtes täielikult komplementaarne ning inimgenoomi andmebaasi Ensembl versiooni 109 (platvormi GRCh38) alusel geeniga apoC-III vastavuses. See tagab seerumi apoC-III proteiini spetsiifilise vähenemise, millega kaasneb plasma triglütseriidide taseme langus. Uuringud viitavad sellele, et apoC-III reguleerib nii triglütseriidide metabolismi kui ka külomikronite ja muude suure triglütseriidisisaldusega lipoproteiinide hepaatilist kliirensit.

Farmakodünaamilised toimed

Olesarseeni mõju lipiidiprofiilile

Perekondliku külomikroneemia sündroomiga patsientidega läbi viidud III faasi kliinilises uuringus (uuring Balance) langetas olesarseeni manustamine apoC-III, triglütseriidide (TG), külomikronite triglütseriidide, apolipoproteiin B-48 (apoB-48), üldkolesterooli ja mittekõrge tihedusega lipoproteiinide kolesterooli (mitte-HDL-C) taset. Ravim vähendas ka kõrge tihedusega lipoproteiinide kolesterooli (HDL-C), kogu apolipoproteiin B (apoB) ja madala tihedusega lipoproteiinide kolesterooli (LDL-C) taset. Patsientidest 74%-l püsis keskmine LDL-C tase ravimi manustamisel normvahemikus (< 70 mg/dl).

Südame elektrofüsioloogia

Olesarseeni maksimaalsest soovitatavast annusest 1,5 korda suurema annuse korral ei täheldatud korrigeeritud QT-intervalli kliiniliselt olulist pikenemist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Olesarseeni efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud mitmekeskeselises topeltpimedas ja platseebokontrolliga uuringus Balance, kuhu kaasati 66 perekondliku külomikroneemia sündroomiga täiskasvanud patsienti. Patsientide skriining ja uuringusse kaasamine põhines erinevate geenivariantide dokumenteeritud funktsionaalsuskaol, mis teadaolevalt põhjustavad lipoproteiinlipaasi (ensüüm, mis hüdrolüüsib suure triglütseriidisisaldusega lipoproteiinide poolt transporditavaid triglütseriide vabadeks rasvhapeteks) funktsiooni täielikku või osalist puudulikkust. Pärast ≥ 4 nädala pikkust algperioodi, mil patsiendid jälgisid toitumisel, et ööpäevas tarbitava rasva kogus oleks ≤ 20 g, randomiseeriti patsiendid suhtega 1 : 1 kohorti A (50 mg) või kohorti B (80 mg). Kumbki kohort

randomiseeriti täiendavalt suhtega 2 : 1 saama olesarseeni või platseebot, mida manustati 53-nädalasel raviperioodil subkutaanse süstena.

Peamised uuringusse kaasamise kriteeriumid olid järgmised: perekondliku külomikroneemia sündroomi diagnoos, mida kinnitas dokumenteeritud homosügootsus, liitheterosügootsus või kaksikheterosügootsus I tüüpi haigust põhjustavate geenide [näiteks lipoproteiinlipaasi (LPL), glükosüülfosfatidüülinoositolankurdatud kõrge tihedusega lipoproteiine siduv valk 1 (*Glycosylphosphatidylinositol Anchored High Density Lipoprotein Binding Protein 1*, GPIHBP1, apolipoproteiin A5 (APOA5), apolipoproteiin C2 (APOC2), glütserool-3-fosfaat dehüdrogenaas 1 (*Glycerol-3-Phosphate Dehydrogenase 1*, GPD1) või lipaasi küpsuse faktor 1 (*Lipase Maturation Factor 1*, LMF1)] funktsionaalsuskadu tingivate mutatsioonide osas, koos pankreatiidiga anamneesis või ilma. Pankreatiidiks anamneesis loeti määratluse kohaselt ägeda pankreatiidi registreeritud diagnoosi või alternatiivse diagnoosita hospitaliseerimist ägedale pankreatiidile iseloomuliku tugeva kõhuvalu tõttu 10 aasta jooksul enne skriiningut. Pankreatiiti mittepõdenud patsientide kaasamise osakaal oli piiratud lävega 35% (st 60 kavandatud patsiendist ≤ 21).

Kolme ravirühma patsientide demograafilised andmed ja algtaseme karakteristikud olid sarnased. Kokku kaasati uuringusse 66 patsienti. Keskmine vanus oli 45 aastat, 38 (58%) olid naissoost, 56 (85%) olid europiidid ja 59 (89%) mitte-Hispaania või Ladina-Ameerika päritolu. 66 patsiendist 55 (83%) avaldus LPL geeni funktsionaalsuskadu põhjustav mutatsioon; 40-l (61%) oli homosügootne LPL mutatsioon ning 11-l (17%) oli APOA5, GPIHBP1, LMF1 ja APOC2 geenis muu kausatiivne geenivariant. Uuringusse kaasamisel oli diabeeti põdenud patsientide osakaal järgmine: 32% olesarseeni annuse 80 mg rühmas, 14% olesarseeni annuse 50 mg rühmas ja 26% platseeborühmas. Uuringus osalemise alustamisel said kõikidesse ravirühmadesse määratud patsiendid raviks statiine (24%), oomega-3 rasvhappeid (38%), fibraate (46%) või teisi lipiidide taset langetavaid ravimeid (9%). Lipiidide taset langetavaid ravimeid võtvate patsientide puhul oli nõutav stabiilse annuse kasutamine vähemalt neli nädalat enne skriiningut ning uuringu kestel stabiilse annusega jätkamine. Lisaks pidid patsiendid uuringu kestel neile ettekirjutatud toitumiskavast kinni pidama. Eelneval 10 aastal dokumenteeritud ägeda pankreatiidiga uuritavate osakaal kõigist patsientidest oli 71%. Keskmine tühja kõhuga määratud triglütseriidide algtase oli 2629,5 mg/dl (standardhälve: 1315,45).

Uuringu esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli algtaseme ja 6. kuu (nädalate 23, 25 ja 27 keskmise) võrdluses täheldatav tühja kõhuga määratud triglütseriidide taseme muutus ning platseeboga võrreldes langetas olesarseen annuse 80 mg rühmas triglütseriidide taset statistiliselt olulisel määral (ülevaate annab alljärgnev tabel 2). 50 mg olesarseeni manustamine ei kujuta endast perekondliku külomikroneemia sündroomi raviks heaks kiidetud annustamisrežiimi, mistõttu ei kajastata asjaomaseid analüüse lähemalt.

Tabel 2. Algtasemega võrdluses 6. ja 12. kuul täheldatav keskmine ning vähimruutude meetodil põhinev protsentuaalne lipiidiprofiili / lipoproteiinide näitajate muutus perekondliku külomikroneemia sündroomiga patsientidel (uuring Balance)

Näitaja (mg/dl)	Olesarseen 80 mg N = 22			Platseebo N = 23			Olesarseen 80 mg vs. platseebo	
	Algtase	Protsen tuaalne muutus 6. kuug a võrdlus es	Protsen tuaalne muutus 12. kuu ga võrdlus es	Algtase	Protsen tuaalne muutus 6. kuug a võrdlus es	Protsen tuaalne muutus 12. kuu ga võrdlus es	Ravirühmade erinevus (95% usaldusvahemik)	
							6. kuul	12. kuul
Triglütseriidid	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 (-153,2; +1,9)

Näitaja (mg/dl)	Olesarseen 80 mg N = 22			Platseebo N = 23			Olesarseen 80 mg vs. platseebo	
	Algtase	Protsen tuaalne muutus 6. kuug a võrdlus es	Protsen tuaalne muutus 12. kuu ga võrdlus es	Algtase	Protsen tuaalne muutus 6. kuug a võrdlus es	Protsen tuaalne muutus 12. kuu ga võrdlus es	Ravirühmade erinevus (95% usaldusvahemik)	
							6. kuul	12. kuul
Mitte-HDL-C	262,9	-19	-28	271,3	+5	+12	-24,2 [†] (-40,5; -7,9)	-39,7 [†] (-63,1; -16,3)

Lühendid ja akronüümid: apoB-48 (*apolipoprotein B-48*) – apolipoproteiin B-48; apoC-III (*apolipoprotein CIII*) – apolipoproteiin CIII; non-HDL-C (*non-high-density lipoprotein cholesterol*) – mittekõrge tihedusega lipoproteiinide kolesterool; N – patsientide arv.

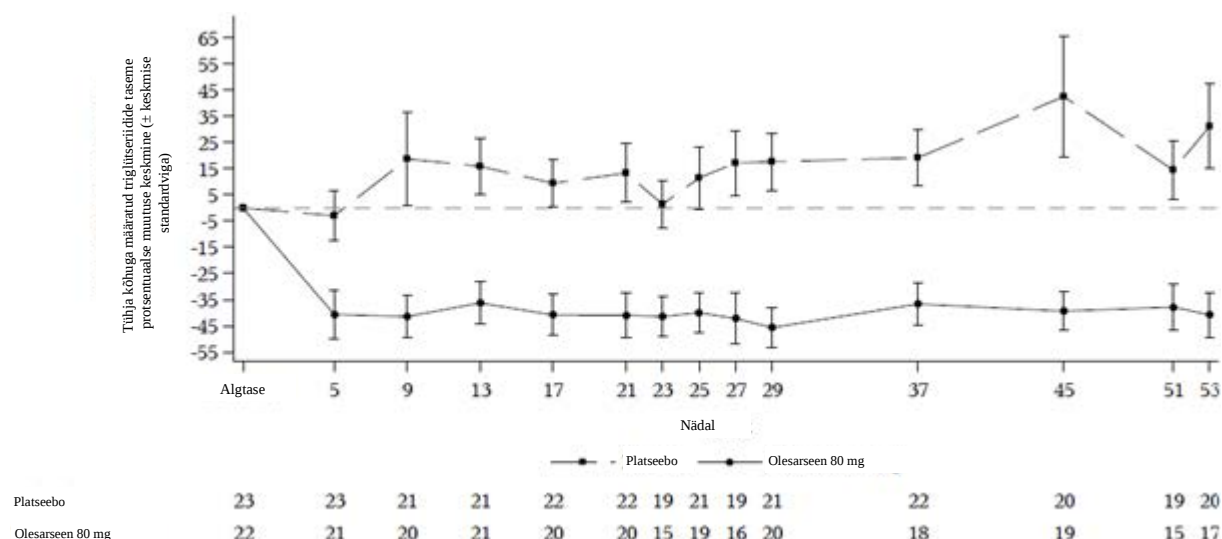
Märkus: analüüsi tulemused põhinevad kovariatsiooni mudelil, kus fikseeritud mõju teguriteks olid ravi, kaks randomiseerimise stratifitseerimisparameetrit, varasem pankreatiit 10 aasta jooksul enne skriiningut (jah vs. ei) ja varasem ravi konjugeerimata antisenssoligonukleotiidiga (jah vs. ei) ning kovariandiks logaritmtseendatud algtaseme väärtus. Puuduvate andmete imputeerimine põhines platseebo kasutamise andmete imputeerimisel. Ravirühmade erinevuste 95% usaldusvahemike arvutamisel kasutati dispersiooni robustset hinnangufunktsiooni.

* Statistiliselt oluline erinevus (p-väärtus <0,05).

† Nominaalselt oluline erinevus (p-väärtus <0,05).

Olesarseeni annusega 80 mg ravitud rühmas oli triglütseriidide taseme platseeboga korrigeeritud protsentuaalne muutus algtasemest 12. kuul nominaalselt oluline (tabel 2). Iga nelja nädala järel 80 mg olesarseeni manustamise korral oli tühja kõhuga määratud apoC-III taseme langus täheldatav juba esimesel hindamisel (nädalal 5). Platseeboga korrigeeritud protsentuaalne muutus algtasemest 1., 3., 6. ja 12. kuul oli vastavalt -57%, -69%, -74% ning -81%. Raviks 80 mg olesarseeni saanud rühmas avaldus apoB-48 ja mitte-HDL-C tasemete vähenemine tõendatult 6. kuul ning vastav toime püsis ka 12. kuul. Aja lõikes algtasemega võrdluses täheldatavad triglütseriidide taseme keskmised protsentuaalsed muutused tõendasid 12-kuulisel raviperioodil ravimi järjepidevat asjaomast taset langetavat toimet (joonis 1).

Joonis 1. Tühja kõhuga määratud triglütseriidide taseme protsentuaalne muutus aja lõikes (uuring Balance)



12-kuulisel raviperioodil oli pankreatiidi esinemus raviks 80 mg olesarseeni saanud patsientidel platseeborühmaga võrreldes madalam (raviks 80 mg olesarseeni saanud rühmas esines üks kinnitatud äge pankreatiidi juht ühel patsiendil ja platseeborühmas registreeriti seitsmel patsiendil kokku 11 juhtu. Aeg esimese pankreatiidijuhuni oli 80 mg olesarseeni rühmas pikem (357 päeva) kui platseeborühmas (9 päeva). Keskmise pankreatiidi juhtude esinemus 100 patsiendiaasta kohta oli olesarseeni mõlemat annust (80 mg ja 50 mg) hõlmanud rühmas 4,37 ning platseeborühmas 36,31.

Platseeborühmaga võrdluses oli olesarseeni mõlemat annust hõlmanud rühma keskmine pankreatiidi juhtude esinemuse suhtarv 0,12 (95% usaldusvahemik: 0,022; 0,656).

Eakad

Kliinilistes uuringutes olid 111 (38%) raviks olesarseeni saanud patsientidest ≥ 65 aasta vanused. Nende ja nooremate täiskasvanud patsientide puhul ei täheldatud üldisi erinevusi ohutuse või efektiivsuse osas.

Immunogeensus

Uuringus Balance, kus ravi kestus oli kuni 53 nädalat, tuvastati ravimivastaseid antikehi väga sageli: ravi käigus tekkisid ravimivastased antikehad 43 raviks olesarseeni saanud patsiendist 18 (42%). Tõendeid ravimivastaste antikehade mõjust farmakodünaamikale, ohutusele või efektiivsusele ei leitud, kuid asjaomased andmed on piiratud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada olesarseeniga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta perekondliku külomikroneemia sündroomi ravi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Olesarseeni farmakokineetilisi omadusi on hinnatud pärast tervetele uuritavatele ühe ja mitme (kord nädalas ja iga nelja nädala järel manustatava) annuse ning perekondliku külomikroneemia sündroomiga patsientidele mitme (iga nelja nädala järel manustatava) annuse subkutaanset manustamist.

Olesarseeni maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) ja kõveraallane pindala (*area under the curve*; AUC) olid tervete vabatahtlike korral pärast vahemikku 10...120 mg jäävate ühekordsete subkutaansete annuste (st soovitatavast annusest 0,13...1,5-kordsete annuste) manustamist annusega proportsionaalsest tõusust veidi suuremad.

Perekondliku külomikroneemia sündroomiga patsientidele 80 mg igakuise manustamise korral olid asjaomase populatsiooni annusevahemiku (AUC_{τ}) lõikes taseme stabiliseerumisel täheldatavad C_{max} ja AUC hinnangulised näitajad (keskmine $\pm$ standardhälve) vastavalt 883 ± 662 ng/ml ning 7440 ± 3880 ng*h/ml. Pärast korduvat annustamist (iga nelja nädala järel manustatavat annust) ei olnud olesarseeni C_{max} ja AUC näitajate akumuleeruv tõus täheldatav.

Imendumine

Asjaomase populatsiooni hinnanguliste näitajate alusel imendub olesarseen pärast subkutaanset manustamist kiiresti ja maksimaalne plasmakontsentratsioon on täheldatav annuse manustamisest ligikaudu kahe tunni möödudes.

Jaotumine

Eeldatavalt jaotub olesarseen subkutaanse annustamise järgselt eeskätt maksa ja neerukoode. *In vitro* seondub olesarseen ulatuslikult inimese plasmavalkudega ($>99\%$). Asjaomase populatsiooni hinnanguliste näitajate alusel on näiv tsentraalne jaotusruumala 91,9 l ja näiv perifeerne jaotusruumala 2960 l.

Biotransformatsioon

Olesarseen ei ole CYP metabolismi substraat ning endo- ja eksonukleaasid metaboliseerivad ravimi erineva suurusega lühikesteks oligonukleotiidi fragmentideks.

Eritumine

Lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu neli nädalat.

24 tunni jooksul muutumatul kujul uriini erituv antisenssoligonukleotiidi keskmine fraktsioon hõlmab manustatud annusest vähem kui 1%.

Immunogeensus

Täheldatav ravimivastaste antikehade esinemus on tugevalt sõltuv analüüsi tundlikkusest ja spetsiifilisusest. Uuringus Balance ei mõjutanud ravimivastaste antikehade teke olesarseeni maksimaalset plasmakontsentratsiooni ($C_{\max}$), kuid see suurendas vahetult enne järgmise annuse manustamist tuvastatavat kontsentratsiooni (C_{trough}).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju olesarseeni farmakokineetikale ei ole spetsiifilistes kliinilistes uuringutes hinnatud. Asjaomase populatsiooni farmakokineetika ja farmakodünaamika analüüs ei osutanud olesarseeni farmakokineetika või farmakodünaamika osas kliiniliselt olulistele erinevustele kerge ega mõõduka neerukahjustuse korral (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus ≥ 30 kuni < 90 ml/min/1,73 m²).

Olesarseeni ei ole raske neerukahjustuse ega lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel uuritud.

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju olesarseeni farmakokineetikale ei ole spetsiifilistes kliinilistes uuringutes hinnatud. Asjaomase populatsiooni farmakokineetika ja farmakodünaamika analüüs ei osutanud olesarseeni farmakokineetika või farmakodünaamika osas kliiniliselt olulistele erinevustele kerge maksakahjustuse korral (normi ülempiirist madalam või sellega samaväärne üldbilirubiini tase ja normi ülempiirist kõrgem aspartaadi aminotransferaasi väärtus või aspartaadi aminotransferaasi mis tahes väärtusega üldbilirubiini tase, mis on normi ülempiirist $> 1 \dots 1,5$ korda kõrgem).

Olesarseeni ei ole mõõduka ega raske maksakahjustusega patsientidel uuritud.

Vanus, sugu, kehakaal ja rass

Asjaomase populatsiooni farmakokineetika ja farmakodünaamika analüüsi alusel ei mõjuta kehakaal (vahemikus 45...131 kg), sugu või rass kliiniliselt olulisel määral olesarseeni ekspositsiooni ega taseme stabiliseerumisel apoC-III ja triglütseriidide taset langetavat toimet.

Täiskasvanud ja eakate (≥ 65 aasta vanuste) patsientide puhul ei ole täheldatud üldisi farmakokineetilisi erinevusi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Olesarseeni konjugeerimata vormi, volanesorseeni hindamiseks tehtud loomkatsetest saadavalolevad andmed osutavad sellele, et piima eritub väga väike kogus volanesorseeni. Volanesorseeni madalast suukaudsest biosaadavusest lähtudes on ebatõenäoline, et vähene kogus rinnapiimas võiks imetamisel tingida süsteemse ekspositsiooni.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumdivesinikfosfaat (E339)
Dinaatriumvesinikfosfaat (E339)
Naatriumkloriid
Süstevesi
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks) (E524)
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks) (E507)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida originaalkarbis valguse eest kaitstult.

Originaalpakendis Tryngolzat võib kuni kuus nädalat hoida külmkapist väljas (temperatuuril kuni 30 °C). Kui ravimit ei kasutata kuue nädala jooksul, tuleb see hävitada.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,8 ml süstelahust on saadaval I tüüpi klaasist süstlis, millel on roostevabast terasest tugevdatud nõel, jäik nõelakaitse ja silikoonitud klorobutüülelastomeerist kolvikork. Süstel on integreeritud üheannuselisse ühekordselt kasutatavasse pen-süstlisse.

Pakendis on üks pen-süstel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üheannuseline pen-süstel tuleb võtta vähemalt 30 minutit enne kasutamist külmkapist (2 °C...8 °C) välja, et see soojeneks enne süstimist toatemperatuurini (kuni 30 °C). Muid soojendamiseviise (nt kuuma veega või mikrolaineahjus) ei tohi kasutada.

Enne kasutamist tuleb ravimit visuaalselt kontrollida. Lahus peab olema selge ja värvitu kuni kollane vedelik. Kui lahuses on näha õhumulle, on see normaalne. Kui lahus on hägune või sisaldab nähtavaid tahkeid osakesi, ei tohi lahust süstida ning ravim tuleb tagastada apteeki. Mitte kasutada, kui lahus näib olevat külmunud.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1969/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP – ÜSIKPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tryngolza 80 mg süstelahus pen-süstlis
olesarseen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üheannuselises pen-süstlis on 0,8 ml lahust, milles on 80 mg olesarseeni (naatriumolesarseenina).

3. ABIAINED

Naatriumdivesinikfosfaat, dinaatriumvesinikfosfaat, naatriumkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiid. Lisateavet leiate infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
1 pen-süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ühekordseks kasutuseks
Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Avage siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Hävitamise kuupäev (säilitamiseks temperatuuril kuni 30 °C): ____/____/____

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1969/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Tryngolza

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PEN-SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Tryngolza 80 mg süstevedelik
olesarseen
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,8 ml (1 annus)

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Tryngolza 80 mg süstelahus pen-süstlis olesarseen

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tryngolza ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tryngolza kasutamist
3. Kuidas Tryngolzat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tryngolzat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tryngolza ja milleks seda kasutatakse

Tryngolza on ravim, mis muudab rasvade lagundamist kehas (nn lipiide vähendav ravim). See sisaldab toimeainena olesarseeni.

Seda kasutatakse koos toitumispiirangutega, et aidata ravida perekondliku külomikroneemia sündroomiga 18-aastaseid ja vanemaid inimesi. Perekondlik külomikroneemia sündroom on pärilik haigus, mille tõttu on triglütseriidide (rasvade) tase veres anomaalselt kõrge. See võib põhjustada pankrease (kõhunäärme) põletikku, millega kaasneb tugev valu ja püsiv pankrease kahjustus ning see võib olla eluohtlik.

Olesarseen blokeerib triglütseriidide eemaldamist aeglustava molekuli tootmise. See aitab vähendada triglütseriidide sisaldust veres ning võib aidata vähendada ägeda pankreatiidi (kõhunäärme põletiku) esinemist.

Teile määratakse ravi Tryngolzaga ainult sel juhul, kui geenitestiga on kinnitatud, et teil on perekondlik külomikroneemia sündroom.

Tryngolza võidakse teile välja kirjutada siis, kui olete juba kasutanud teisi vere triglütseriidide taset langetavaid ravimeid ja pidanud kinni vähese rasvasisaldusega toitumiskavast, kuid see ei ole andnud küllaldasi tulemusi.

2. Mida on vaja teada enne Tryngolza kasutamist

Tryngolzat ei tohi kasutada

- kui olete olesarseeni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tryngolza kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil on mõni järgmine meditsiiniline probleem:

- Ükskõik milline maksa või neerudega seotud probleem.
- Trombotsüütide vähesus veres. Trombotsüüdid on vererakkude tüüp, mis koonduvad klompideks, et aidata verel hüübida.

Allergilised reaktsioonid

Tryngolza võib põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone. Raske allergilise reaktsiooni sümptomite (vt lõik 4) tekkimisel lõpetage Tryngolza kasutamine ja võtke viivitamata ühendust oma arstiga.

Lapsed ja noorukid

Tryngolzat ei tohi kasutada alla 18-aastastel patsientidel. Olesarseeni ei ole alla 18-aastastel patsientidel uuritud, mistõttu ei ole teada, milline mõju võiks ravimil neile olla.

Muud ravimid ja Tryngolza

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Tryngolzat võib kasutada koos muude lipiidide taset langetavate ravimitega, näiteks statiinide ja fibraatidega.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Ei ole teada, kas see ravim võib kahjustada sündimata last. Eelistatav on vältida Tryngolza kasutamist, kui olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda. Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Ei ole teada, kas olesarseen eritub rinnapiima. Ei ole teada, kas see ravim võib kahjustada rinnaga toidetavat vastsündinut/imikut. Teatage oma arstile, kui imetate või kavatsete seda teha; teie arst otsustab, kas peaksite võtma seda ravimit või imetama, olenevalt sellest, mis on teile ja teie imikule kõige kasulikum.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tryngolza ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 80 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Tryngolzat kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Peate raviks Tryngolza kasutamise ajal endiselt järgima väga vähese rasvasisaldusega toitumiskava, mida arst on teile soovitanud.

Soovitav annus on 80 mg üks kord kuus; annus tuleb manustada iga kuu samal päeval.

Tryngolza tuleb süstida kõhupiirkonda, reie esiosasse või õlavarre tagaküljele naha alla (manustada subkutaanse süstena). Teid või teie hooldajat juhendatakse, kuidas Tryngolzat kasutada selle pakendi infolehe lõpus esitatud juhiste kohaselt. Ravimi endale süstimisel võite süstida seda ainult oma kõhu või reie piirkonda naha alla. Õlavarre tagakülge võib süste teha üksnes tervishoiutöötaja või hooldaja.

Üheannuselises pen-süstlis on 0,8 ml lahust, mis sisaldab ravimi annust 80 mg. Pen-süstlit võib kasutada ainult üks kord ning pärast kasutamist tuleb see ära visata.

On oluline, et tutvuksite enne ravimi kasutamist selle infolehe lõpus välja toodud kasutusjuhistega, teeksite need endale selgeks ja järgiksite neid hoolikalt.

Ärge kasutage seda ravimit, kui lahus näib olevat külmunud, on hägune või sisaldab tahkeid osakesi; see peab olema selge ja värvitu kuni kollane vedelik. Kui näete lahuses õhumulle, on see normaalne.

Ravimit **ei tohi** süstida:

- naba ümbrusesse (nabast 5 cm raadiusse);
- verevalumiga, tundlikku, punetavasse või kõvastunud nahka;
- armistunud või vigastatud nahka.

Kui te kasutate Tryngolzat rohkem, kui ette nähtud

Kui süstite liiga palju Tryngolzat, võtke viivitamatult ühendust oma arsti või apteekriga või pöörduge haigla erakorralise meditsiini osakonda – ka siis, kui mingeid sümptomeid ei avaldu. Teid jälgitakse ja saate vajaduse korral toetavat ravi. Võtke ravimi karp või pen-süstel kaasa.

Kui te unustate Tryngolzat kasutada

Tryngolza annuse vahele jäämise korral süstige oma järgmine annus võimalikult peatselt ja jätkake oma igakuiste annuste süstimist lähtudes sellest ajast. Kui teil on annustamisskeemi puudutavaid küsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te lõpetate Tryngolza kasutamise

Ärge lõpetage Tryngolza kasutamist ilma seda oma arstiga läbi arutamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Masked kõrvaltoimed

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad avalduda kuni ühel inimesel 10-st)

Kui teil ilmneb mõni alljärgnevatest kõrvaltoimetest, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga.

- Allergilised (ülitundlikkuse) reaktsioonid. Need võivad olla eluohtlikud. Allergilise reaktsiooni sümptomite hulka võivad kuuluda hingamisraskused, pitsitustunne kurgus, näo, huulte, suu, keele ja/või kõri turse, naha punetus ja külmavärinad.

Muud kõrvaltoimed

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad avalduda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- peavalu;
- liigeste valu, valulikkus või jäikus (artralgia);
- süstekoha punetus (erüteem);
- oksendamine.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad avalduda kuni ühel inimesel 10-st)

- lihasevalu (müalgia);
- naha värvuse muutus süstekohas;
- värisemine (külmavärinad);

- valu süstekohas;
- turse süstekohas.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tryngolzat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pen-süstlil pärast kirjet „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Originaalpakendis Tryngolzat võib ka kuni kuus nädalat hoida külmkapist väljas (kuni 30 °C). Kui te ei hoia Tryngolzat külmkapis, märkige väliskarbile ravimi hävitamise kuupäev. Hävitamise kuupäev on maksimaalselt 6 nädalat pärast ravimi külmkapist väljavõtmist ning see tuleb märkida selleks ettenähtud kohta säilitamiseks temperatuuril kuni 30 °C. Ärge kasutage pen-süstlit ja hävitage see, kui pen-süstli sildile kantud kõlblikkusaeg või karbile märgitud hävitamise kuupäev on möödas.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tryngolza sisaldab

- Toimeaine on olesarseen. Üheannuselises pen-süstlis on 0,8 ml lahust, milles on 80 mg olesarseeni.
- Teised koostisosad on naatriumdivesinikfosfaat (E339), dinaatriumvesinikfosfaat (E339), naatriumkloriid, süstevesi, naatriumhüdrokksiid (E524 ja vesinikkloriidhape (E507)); vt lõik 2, jaotis „Naatriumisisaldus“).

Kuidas Tryngolza välja näeb ja pakendi sisu

Tryngolza on selge, värvitu kuni kollane süstelahus ühekordselt kasutatavas üheannuselises pen-süstlis. Üks pen-süstel sisaldab 0,8 ml lahust.

Pakendis on üks pen-süstel.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

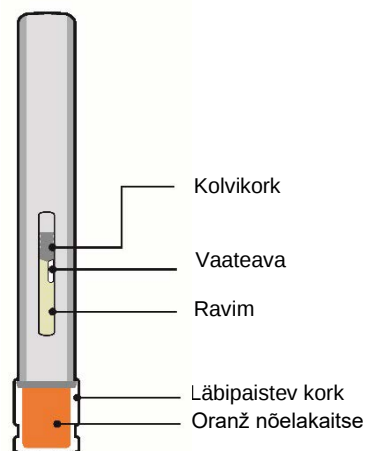
Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

KASUTUSJUHISED

Tryngolza manustatakse naha alla ühekordselt kasutatava üheannuselise pen-süstli abil. Ärge kasutage Tryngolzat enne, kui allpool toodud suunised on teile täielikult arusaadavad. Kui teil on küsimusi Tryngolza kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Üheannuseline pen-süstel



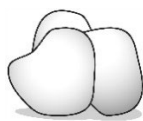
Muud vajalikud vahendid (ei kuulu komplekti)



Alkoholiga niisutatud
puhastuslapp



Teravatele esemetele mõeldud
konteiner



Vatipall või marlitups



Väike plaaster

Ettevalmistused Tryngolza süstimiseks

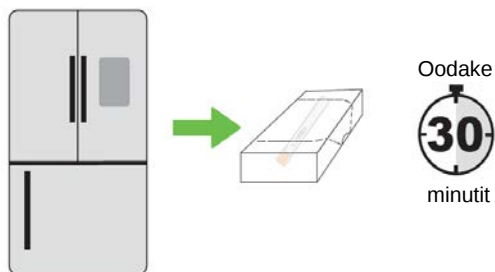
1. toiming: ravimi külmkapist välja võtmine

a) Võtke pen-süstel külmkapist (2 °C...8 °C) välja.

b) Ärge võtke pen-süstlit originaalkarbist välja ja laske pen-süstlil enne ravimi süstimist soojeneda 30 minutit toatemperatuurini (kuni 30°C).

Ärge proovige soojenemist muul moel (näiteks mikrolaineahju või kuuma veega) kiirendada.

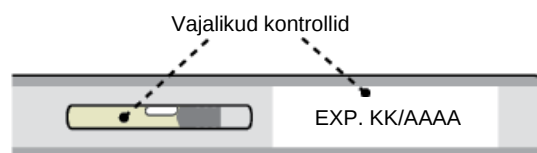
Kui te ei hoia Tryngolzat külmkapis, märkige väliskarbile ravimi hävitamise kuupäev. Hävitamise kuupäev on maksimaalselt 6 nädalat pärast ravimi külmkapist väljavõtmist ning tuleb märkida selleks ettenähtud kohta säilitamiseks temperatuuril kuni 30 °C.



2. toiming: ravimi kontrollimine

a) Kontrollige ravimi kõlblikkusaega (EXP). Ärge kasutage Tryngolzat, kui kõlblikkusaeg või karbile märgitud hävitamise kuupäev on möödas.

b) Kontrollige ravimit läbi vaateava. Ravim peab olema läbipaistev ja värvitu või kollakas vedelik. Selles ei tohi olla tahkeid osakesi. Lahuses võib näha olla mõningaid õhumulle.



Ärge kasutage pen-süstlit, kui:

- läbipaistev kork puudub või ei ole süstlile kinnitatud;
- kõlblikkusaeg (EXP) või hävitamise kuupäev on möödas;
- kui ravim näib olevat külmunud või hägune või selles on tahkeid osakesi;
- pen-süstel näib olevat kahjustunud.

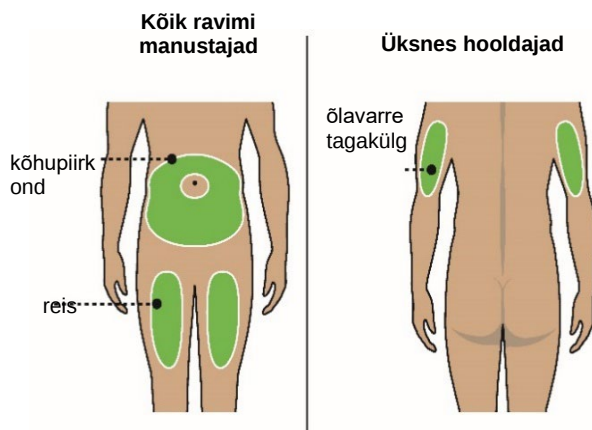
3. toiming: süstekoha valimine

a) Valige sobiv süstekoht kõhupiirkonnas või reie esiosas.

b) Õlavarre tagakülge võib süstekohana kasutada üksnes hooldaja.

Ravimit **ei tohi** süstida:

naba ümbrusesse (nabast 5 cm raadiusse); verevalumiga, tundlikku, punetavasse või kõvastunud nahka; armistunud või vigastatud nahka.

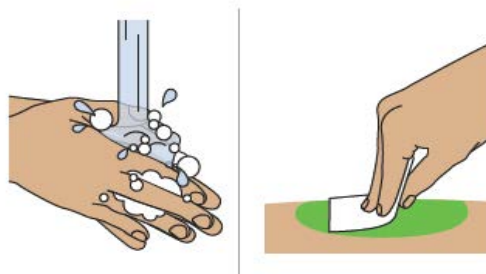


4. toiming: käte pesemine ja süstekoha puhastamine

a) Peske käed seebi ja veega.

b) Puhastage süstekoht ringjate liigutustega, alkoholiga niisutatud puhastuslapiga. Laske nahal õhu käes kuivada.

Ärge puudutage puhastatud nahka enne süste tegemist.



Tryngolza süstimine

5. toiming: läbipaistva korki eemaldamine ja ära viskamine

a) Hoidke pen-süstlit keskosast nii, et läbipaistev kork on teist eemale suunatud.

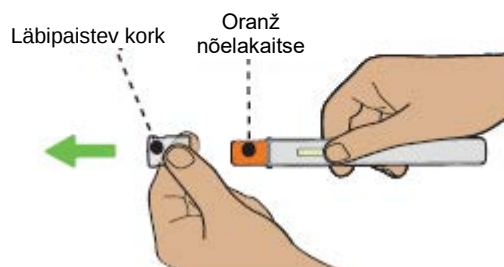
b) Tõmmake läbipaistev kork pen-süstli pealt ära. **Ärge** väänake ega painutage eemaldamisel korki. Nõel paikneb oranžis nõelakaitstes.

c) Visake läbipaistev kork olmejäätmete hulka või teravatele vahenditele mõeldud konteinerisse.

Ärge eemaldage läbipaistvat korki enne, kui olete süste tegemiseks valmis.

Ärge pange korki pen-süstlile tagasi.

Ärge suruge oranži nõelakaitset käe või sõrme vastu.



6. toiming: süste tegemise alustamine

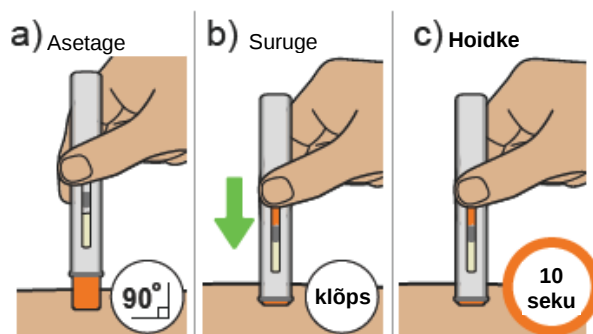
a) Hoidke pen-süstlit ühes käes. Asetage pen-süstel vastu nahka nii, et oranž nõelakaitse jääks 90-kraadise nurga alla. Veenduge, et näete pen-süstli vaateava.

b) Suruge pen-süstlit otsesuunas alla ja hoidke seda vastu nahka. Süstimise alustamisel kuulete klõpsatust.

Võite kuulda ka teist klõpsatust. See on normaalne. Süste tegemine ei ole siiski lõpetatud.

c) Hoidke pen-süstlit veel 10 sekundit vastu nahka, et oleks tagatud kogu annuse manustamine.

Ärge liigutage või keerake süste tegemisel pen-süstlit ega muutke nõela sisenemisnurka.



7. toiming: süste tegemise lõpetamine

a) Kontrollige, kas oranž kolvivors on alla surutud ja täidab kogu vaateava. Kui oranž kolvivors ei kata vaateava ära, ei pruugi kogu annus manustatud olla.

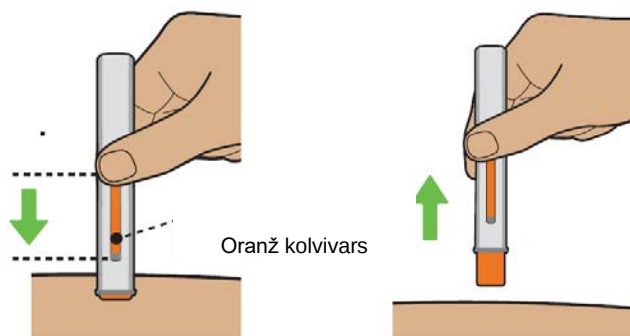
Kui see on juhtunud või esineb muid probleeme, võtke ühendust tervishoiuteenuse osutajaga.

b) Tõmmake pen-süstli nõel nahast otse välja. Pärast nahast eemaldamist lukustub oranž nõelakaitse ettenähtud kohale ja katab nõela.

c) Süstekohas võib olla veidi verd või vedelikku. See on normaalne.

Vajadusel suruge süstekohale vati- või marlitups ja kinnitage see väikese plaastriga.

Ärge kasutage pen-süstlit uuesti.



Tryngolza pen-süstli hävitamine

8. toiming: pen-süstli hävitamine

Pange kasutatud pen-süstel kohe pärast kasutamist teravatele esemetele mõeldud konteinerisse.

Ärge visake pen-süstlit olmejäätmete hulka.

Ärge taaskasutage teravatele esemetele mõeldud konteinerit.

Ärge kasutage pen-süstlit või läbipaistvat korki uuesti.

Kui teil ei ole teravatele esemetele mõeldud konteinerit, võite kasutada majapidamiskonteinerit, mis on:

- valmistatud vastupidavast plastist;
- tihkelt suletava ja torkekindla kaanega, et teravad esemed ei saaks välja kukkuda;
- püsib kasutamisel püstises asendis ja on stabiilne;
- lekkekindel;
- konteineris olevate ohtlike jäätmete osas hoiatava sildiga.

Kui teravatele esemetele mõeldud konteiner hakkab täis saama, tuleb järgida kohalikke eeskirju, mis käsitlevad teravatele esemetele mõeldud konteinerite nõuetekohast käibelt kõrvaldamist.

Kasutatud pen-süstlite käibelt kõrvaldamisele võivad kohalduda vastavad õigusaktid. Teravate esemete nõuetekohast käibelt kõrvaldamist puudutavat teavet saate apteekrilt või kohaliku terviseameti veebilehelt (kui vastav teave on avaldatud).



IV LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED SARNASUSE JA ERANDI KOHTA

Euroopa Raviameti järeldused:

- **Sarnasus**

Inimravimite komitee on arvamusel, et Tryngolza on komisjoni määruse (EÜ) nr 847/2000 artikli 3 mõistes sarnane müügiloa saanud harvikravimitega, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruanDES.

- **Erand**

Inimravimite komitee on arvamusel, et määruse (EÜ) nr 141/2000 artikli 8 ning komisjoni määruse (EÜ) nr 847/2000 artikli 3 kohaselt kehtib järgmine sama määruse artikli 8 lõikes 3 sätestatud erand, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruanDES:

taotleja suutis taotluses tõestada, et ravim, kuigi Waylivraga sarnane, on samal näidustusel ohutum, efektiivsem või muul viisil kliiniliselt parem (komisjoni määruse (EÜ) nr 847/2000 artiklis 3 esitatud määratluse järgi).