

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tryngolza 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kerta-annoksen sisältävä esitäytetty kynä sisältää 80 mg oletsarseenia (oletsarseeninatriumina) 0,8 ml:ssa liuosta.

Yksi ml sisältää 100 mg oletsarseenia (oletsarseeninatriumina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai keltainen liuos, jonka pH on noin 7,4 ja osmolaliteetti noin 290 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tryngolza on tarkoitettu lisähoidoksi ruokavalion rinnalle aikuispotilaille, joilla on geneettisesti vahvistettu familiaalinen kylomikronemia (FCS).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Oletsarseenin suositeltu annos on 80 mg injektiona ihon alle kerran kuukaudessa.

Annoksen unohtuminen

Jos annos unohtuu, Tryngolza on annettava mahdollisimman pian. Antoa jatketaan kuukauden välein viimeisimmän annoksen antopäivämäärästä laskien.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa ≥ 65 vuoden ikäisille potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR] $\geq 30 - < 90$ ml/min/1,73 m²) (ks. kohta 5.2).

Oletsarseenia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus, eikä sitä pidä antaa tällaisille potilaille, ellei odotettu kliininen hyöty ole riskiä suurempi.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini $\leq$ viitealueen yläraja ja aspartaattiaminotransferaasi [ASAT] $>$ viitealueen yläraja tai kokonaisbilirubiini $> 1-1,5 \times$ viitealueen yläraja ja mikä tahansa ASAT-arvo) (ks. kohta 5.2).

Oletsarseenia ei ole tutkittu potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, eikä sitä pidä antaa tällaisille potilaille, ellei odotettu kliininen hyöty ole riskiä suurempi.

Pediatriset potilaat

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain ihon alle annettavaksi. Sitä ei saa antaa lihakseen.

Esitetyt kynät ovat kertakäyttöisiä.

Potilaille ja/tai hoitajille on opetettava, miten tämä lääkevalmiste valmistellaan ja annetaan tämän pakkausselosteen lopussa olevien tarkkojen käyttöohjeiden mukaisesti.

Tämä lääkevalmiste on annettava vatsaan tai reiden etuosaan. Jos injektion antaa terveydenhuollon ammattilainen tai hoitaja, se voidaan antaa myös olkavarren takaosaan. Sitä ei saa pistää mustelmaiseen, aristavaan, punoittavaan, kovettuneeseen, arpeutuneeseen tai vaurioituneeseen ihoon. Myös navan ympäristöä on vältettävä.

Joillakin potilailla lääkevalmisteella ei saada hoitovastetta 6 kuukaudessa. Näissä tapauksissa hoidon määränneen lääkärin on harkittava oletsarseenihoidon lopettamista potilaskohtaisesti.

Ohjeita lääkevalmisteen käsittelyyn ennen antoa, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Tryngolza-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu yliherkkyysreaktioita (joiden oireisiin ovat kuuluneet diffuusi eryteema ja vilunväristykset; ks. kohta 4.8). Vaikean yliherkkyysreaktion tapauksessa Tryngolza-valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi ja potilaalle on ryhdyttävä antamaan asianmukaista hoitoa.

Yleistä

Myyntiluvan myöntämishetkellä on olemassa vain vähän turvallisuustietoja oletsarseenin käytöstä familiaalista kylomikronemiaa sairastavilla potilailla. Vaikka kliinisen kehitystyön aikana ei tunnistettu vakavia trombosytopenian, maksatoksisuuden tai munuaistoksisuuden riskejä, joidenkin antisense-oligonukleotidien yhteydessä on havaittu näitä haittavaikutuksia, eikä niitä voida täysin sulkea pois.

Käyttö potilailla, joilla verihiutaleiden määrä on pienentynyt

Osalla familiaalista kylomikronemiaa sairastavista potilaista verihiutaleiden määrä vaihtelee ajan kuluessa osana taudin luontaista kulkua ja etenemistä. On olemassa vain vähän tietoja oletarsseenin käytöstä FCS-potilailla, joilla verihiutaleiden määrä on $< 100 \times 10^9/l$.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 80 mg:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisiä lääkeyhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että oletarsseeni ei ole kuljettajaproteiinien substraatti tai estäjä, että sillä ei ole yhteisvaikutuksia plasman proteiineihin voimakkaasti sitoutuvien lääkkeiden kanssa ja että se ei ole sytokromi P450 (CYP) -entsyymien estäjä tai indusoija. Oligonukleotidilääkkeet, mukaan lukien oletarsseeni, eivät yleensä ole CYP-entsyymien substraatteja. Siksi oletarsseenin ei odoteta aiheuttavan kuljettajaproteiineihin, plasman proteiineihin sitoutumiseen tai CYP-entsyymeihin liittyviä yhteisvaikutuksia tai olevan altis niille.

Tryngolza-valmistetta voi käyttää muiden lipidilääkkeiden, kuten statiinien ja fibraattien, kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Oletarsseenin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi, Tryngolza-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana ja hedelmällisessä iässä olevien naisten pitää käyttää tehokasta ehkäisyä.

Imetys

Oletarsseenin tai sen metaboliittien erittymisestä ihmisten äidinmaitoon, oletarsseenin vaikutuksista vastasyntyneisiin/imetettäviin vauvoihin tai oletarsseenin vaikutuksista sillä hoidettavien naisten maidontuotantoon ei ole tietoja (ks. kohta 5.3).

Konjugoimatonta antisense-oligonukleotidia (ASO), jonka nukleotidisekvenssi on sama kuin oletarsseenin, mutta joka ei sisällä N-asetyyligalaktosamiinia (GalNAc), havaittiin hyvin pieninä pitoisuuksina imettävien hiirien maidossa. Suun kautta otettujen oligonukleotidipohjaisten valmisteiden biologinen hyötyosuus on tyypillisesti huono. Koska tämän lääkevalmisteen biologinen hyötyosuus suun kautta otettuna on huono, on epätodennäköistä, että pieni lääkeainepitoisuus äidinmaidossa saisi aikaan kliinisesti merkittävän pitoisuuden vastasyntyneissä/imetettävissä vauvoissa.

Vastasyntyneisiin/imetettäviin vauvoihin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois.

On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tämän lääkkeen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa kliinisiä tietoja.

Oletsarseeni ei vaikuttanut haitallisesti hiirien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Oletsarseenilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Familiaalista kylomikronemiaa sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmät oletsarseenihoidon aikana raportoidut haittavaikutukset olivat injektiokohdan eryteema (17 %), päänsärky (16 %), nivelsärky (15 %) ja oksentelu (10 %).

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Seuraavassa kuvatut turvallisuustiedot perustuvat oletsarseenialtistukseen 89:llä familiaalista kylomikronemiaa sairastavalla potilaalla, jotka saivat oletsarseenia vähintään yhden annoksen. Heistä 77 sai hoitoa vähintään 6 kuukauden ajan ja 65 vähintään 12 kuukauden ajan. Hoidon keskimääräinen pituus oli 521 päivää (vaihteluväli: 28–1 080 päivää).

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokkien ja seuraavien yleisyyssuokkien mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Yleisyyssuokkiin ryhmitetyt tiedot on annettu vakavuuden mukaisessa järjestyksessä niin, että vakavin haittavaikutus tulee ensimmäisenä.

Taulukko 1: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys
Hermosto	Päänsärky	
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelsärky	Lihassärky
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan eryteema	Injektiokohdan värinmuutos Vilunväristykset Injektiokohdan kipu Injektiokohdan turvotus

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyys

Oletsarseenihoidon yhteydessä on havaittu yliherkkyyttä. Kliinisissä tutkimuksissa vakavia yliherkkyysreaktioita (mukaan lukien bronkospasmin oireet, diffuusi eryteema, kasvojen turvotus, nokkosihottuma, vilunväristykset ja lihassärky) havaittiin kahdella potilaalla. Molemmilla potilailla yliherkkyystapahtuma oli akuutti, vaati hoitoa ja johti tutkimushoidon keskeyttämiseen.

Injektiokohdan reaktiot

Oletsarseenihoidon saaneilla familiaalista kylomikronemiaa sairastavilla potilailla esiintyi injektiokohdan reaktioita. Nämä paikalliset reaktiot olivat enimmäkseen lieviä ja ilmenivät injektiokohdan eryteemana (17 %), värinmuutoksena (9 %), kipuna (6 %) ja turvotuksena (5 %). Yleensä kaikki tällaiset reaktiot joko paranevat itsestään tai niihin riittää oireenmukainen hoito.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen tapauksessa potilasta on tarkkailtava huolellisesti, ja tarvittaessa potilaalle on annettava elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lipidejä muuntavat lääkeaineet, muut lipidejä muuntavat lääkeaineet
Anatomis-terapeuttis-kemiallinen lääkeluokitus (ATC-koodi): ei vielä määritetty

Vaikutusmekanismi

Oletsarseeni on antisense-oligonukleotidin ja triantennaarisen N-asetyylicalaktosamiinin (GalNAc3) konjugaatti, joka hajottaa *apolipoproteiini C3* (apoC-III) -geenin mRNA:ta sitoutumalla siihen selektiivisesti ja aiheuttamalla sen ribonukleaasi H1 (RNase H1) -välitteisen pilkkoutumisen. Oletsarseeni on täysin komplementaarinen kromosomin 11 kohtien 116,833,046–116,833,065 muodostamalle alueelle, joka vastaa apoC-III-geeniä *Homo sapiensin* genomien Ensembl-tietokannan version 109 (GRCh38 build) perusteella. Tämä johtaa spesifiseen seerumin apolipoproteiini C-III (apoC-III) -pitoisuuden pienentymiseen ja sitä myöten plasman triglyseridipitoisuuden pienentymiseen. Tutkimukset viittaavat siihen, että apoC-III säätelee sekä triglyseridiaineenvaihduntaa että kylomikronien ja muiden runsastriglyseridisten lipoproteiinien maksapuhdistumaa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Oletsarseenin vaikutukset lipidiparametreihin

Familiaalista kylomikronemiaa sairastavilla potilailla tehdyssä vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa (Balance-tutkimus) oletsarseenin anto pienensi apoC-III:n, triglyseridien, kylomikronitriglyseridien, apolipoproteiini B48:n (apoB-48), kokonaiskolesterolin ja non-HDL-kolesterolin pitoisuuksia. Se myös nosti HDL-kolesterolin, kokonaisapolipoproteiini B:n (apoB) ja LDL-kolesterolin pitoisuuksia. LDL-kolesterolipitoisuuksien keskiarvot pysyivät viitealueella ($< 1,81$ mmol/l [< 70 mg/dl]) 74 %:lla potilaista.

Sydämen sähköfysiologia

Kliinisesti merkittävää korjatun QT-ajan pidentymistä ei havaittu 1,5-kertaisella oletsarseenin suurimmalla suositellulla annoksella.

Kliininen teho ja turvallisuus

Oletsarseenin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (Balance-tutkimus), johon otettiin 66 aikuista familiaalista kylomikronemiaa sairastavaa potilasta. Potilaat seulottiin ja otettiin mukaan sellaisten dokumentoitujen eri geenien puuttuvan toiminnan varianttien (LOF-varianttien) perusteella, joiden tiedetään aiheuttavan lipoproteiinilipaasin toiminnan täydellisen tai osittaisen puutoksen. Lipoproteiinilipaasi on entsyymi, joka hydrolysoi runsastriglyseridisten lipoproteiinien kuljettamat triglyseridit vapaiksi rasvahapoiksi. Vähintään 4 viikon pituisen esivaiheen jälkeen, jossa potilaat jatkoivat ≤ 20 g rasvaa/vrk sisältävän ruokavalion noudattamista, potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 kohorttiin A (50 mg) tai kohorttiin B (80 mg). Kunkin kohortin potilaat satunnaistettiin sen jälkeen

uudelleen suhteessa 2:1 saamaan joko oletsarseenia tai lumelääkettä injektiona ihon alle 53 viikon pituisen hoitojakson ajan.

Tutkimuksen pääasialliset mukaanottokriteerit olivat perinnellisen kylomikronemiandiagnoosi, jonka vahvistuksena piti olla dokumentoituja homotsygoottisia, yhdistelmäheterotsygoottisia tai kaksoisheterotsygoottisia puuttuvan toiminnan mutaatioita (LOF-mutaatioita) tyyppin 1 aiheuttajageeneissä (kuten lipoproteiinilipaasi [*LPL*], glykofosfoinositoliin ankkuroitu HDL-sitojaproteiini 1 [*GPIHBP1*], apolipoproteiini A5 [*APOA5*], apolipoproteiini C2 [*APOC2*], glyseroli-3-fosfaattidehydrogenaasi 1 [*GPD1*] tai lipaasin kypsyntekijä 1 [*LMF1*]), joko yhdessä aiemman haimatulehduksen kanssa tai ilman sitä. Aiemman haimatulehduksen määritelmä oli seulontaa edeltävän 10 vuoden aikana dokumentoitu akuutin haimatulehduksen diagnoosi tai sairaalaan otto akuuttiin haimatulehdukseen täsmäyksen vaikean vatsakivun takia ilman vaihtoehtoista diagnoosia. Niiden potilaiden, joilla ei ollut dokumentoitua haimatulehdusta seulontaa edeltävän 10 vuoden aikana, osuus rajattiin 35 %:iin (eli ≤ 21 :een suunnitelluista 60 potilaasta).

Potilaiden demografiset ja lähtötilanteen ominaisuudet olivat yleisesti ottaen samankaltaisia 3 hoitoryhmän välillä. Tutkimukseen otettiin yhteensä 66 potilasta. Potilaiden keski-ikä oli 45 vuotta, ja potilaista 38 (58 %) oli naisia, 56 (85 %) valkoihoisia ja 59 (89 %) ja etniseltä taustaltaan muita kuin latinalaisamerikkalaisia. Yhteensä 66 potilaasta 55 potilaalla (83 %) oli *LPL*-geenin LOF-mutaatio, mukaan lukien 40 (61 %), joilla tämä mutaatio oli homotsygoottinen, ja 11 (17 %) muita, *APOA5*-, *GPIHBP1*-, *LMF1*- ja *APOC2*-geeneissä olevia aiheuttajavariantteja. Diabetesta tutkimukseen otettaessa sairastavien potilaiden osuus oli oletsarseeni 80 mg -ryhmässä 32 %, oletsarseeni 50 mg -ryhmässä 14 % ja lumelääkeryhmässä 26 %. Tutkimukseen otettaessa potilaat (kaikki hoitoryhmät) saivat hoitoa statiineilla (24 %), omega 3 -rasvahapoilla (38 %), fibraateilla (46 %) tai muilla lipidilääkkeillä (9 %). Lipidejä alentavaa hoitoa saavien potilaiden piti käyttää vakaata annostusta vähintään 4 viikon ajan ennen seulontaa, ja tätä annostusta oli jatkettava koko hoidon ajan. Lisäksi kaikkien potilaiden piti noudattaa heille määrättyä ruokavaliota koko hoidon ajan. Yhteensä 71 % potilaista oli sairastanut akuutin haimatulehduksen seulontaa edeltävän 10 vuoden aikana. Keskimääräinen triglyseridien paastoarvo (keskihajonta) lähtötilanteessa oli 29,69 [14,85] mmol/l (2 629,50 (1 315,45) mg/dl).

Oletsarseeni pienensi triglyseridipitoisuutta 80 mg:n ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeeseen nähden ensisijaisessa tehon päätapahtumassa, joka oli triglyseridipitoisuuden prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta kuukauden 6 kohdalla (viikkojen 23, 25 ja 27 keskiarvo) (ks. alla oleva taulukko 2). Oletsarseenin 50 mg:n annosta ei ole hyväksytty perinnellisen kylomikronemian hoitoon, eikä sitä koskevaa analyysia kuvata.

Taulukko 2: Lipidi-/lipoproteiiniparametrien lähtötilanteen keskiarvot sekä pienimmän neliösumman keskiarvot näiden parametrien prosentuaaliselle muutokselle lähtötilanteesta kuukausien 6 ja 12 kohdalla perinnellistä kylomikronemiaa sairastavilla potilailla (Balance-tutkimus)

Parametri (mmol/l [mg/dl])	Oletsarseeni 80 mg N = 22			Lumelääke N = 23			Oletsarseeni 80 mg vs. lumelääke	
	LT	% - muutos kk:n 6 kohd.	% - muutos kk:n 12 kohd.	LT	% - muutos kk:n 6 kohd.	% - muutos kk:n 12 kohd.	Hoitoero (95 %:n CI)	
							kk:n 6 kohdalla	kk:n 12 kohdalla
Triglyseridit	29,5 (2 613,1)	-32	-39	29,3 (2 595,7)	+12	+21	-43,5* (-69,1; -17,9)	-59,4† (-90,7; -28,1)
ApoC-III	27,5	-66	-64	27,7	+8	+17	-73,7† (-94,6; -52,8)	-81,3† (-104,7; -57,9)
ApoB-48	11,6	-59	-79	14,2	+25	-4	-84,0† (-137,0; -31,0)	-75,6 (-153,2; +1,9)

Parametri (mmol/l [mg/dl])	Oletsarseeni 80 mg N = 22			Lumelääke N = 23			Oletsarseeni 80 mg vs. lumelääke	
	LT	% - muuto s kk:n 6 kohd.	% - muut os kk:n 12 kohd.	LT	% - muuto s kk:n 6 kohd.	% - muut os kk:n 12 kohd.	Hoitoero (95 %-n CI)	
							kk:n 6 kohdalla	kk:n 12 kohdalla
Non-HDL-C	6,8 (262,9)	-19	-28	7,0 (271,3)	+5	+12	-24,2 [†] (-40,5; -7,9)	-39,7 [†] (-63,1; -16,3)

Lyhenteet: apoB-48 = apolipoproteiini B-48; apoC-III = apolipoproteiini C-III; non-HDL-C = non-HDL-kolesteroli; N = potilaiden lukumäärä; CI = luottamusväli; LT = lähtötilanne.

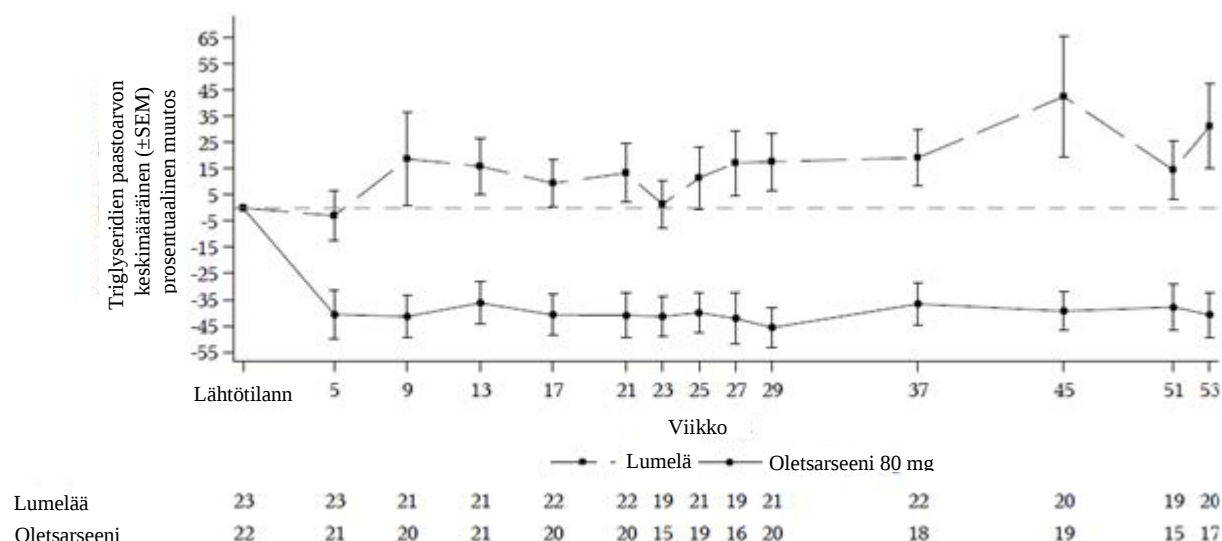
Huomautus: Analyysien tulokset perustuvat kovarianssianalyysimalliin, jossa hoito, satunnaistamisen kaksi ositustekijää, haimatulehdushistoria seulontaa edeltävän 10 vuoden aikana (kyllä tai ei) sekä aikaisempi hoito konjugoimattomalla ASO:lla (kyllä tai ei) olivat kiinteitä vaikutuksia ja logaritimuunnettu lähtötilanteen arvo kovariaatti. Puuttuvat tiedot imputoituihin käyttämällä yhteiseen lumelääkejaksoon (placebo washout) perustuvaa imputointia. Hoitoerojen 95 %-n luottamusvälit laskettiin robustin varianssiestimaattorin avulla.

* Saavutti tilastollisen merkitsevyyden (p-arvo < 0,05).

† Saavutti nimellisen merkitsevyyden (p-arvo < 0,05).

Triglyseridipitoisuuden lumelääkekorjattu prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta kuukauden 12 kohdalla oli oletsarseeni 80 mg -ryhmässä nimellisesti merkitsevä (taulukko 2). Potilailla, jotka saivat oletsarseenia 80 mg:n annoksen neljän viikon välein, ApoC-III-paastoarvon havaittiin pienentyneen ensimmäisen arvioinnin yhteydessä (viikolla 5). Lumelääkekorjattu prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta oli -57 % kuukauden 1 kohdalla, -69 % kuukauden 3 kohdalla, -74 % kuukauden 6 kohdalla ja -81 % kuukauden 12 kohdalla. Oletsarseeni 80 mg -ryhmän ApoB-48- ja non-HDL-kolesteroliarvojen havaittiin pienentyneen kuukauden 6 kohdalla, ja tämä taso oli säilynyt kuukauden 12 kohdalla. Lähtötilanteen triglyseridiarvon keskimääräiset prosentuaaliset muutokset ajan mittaan osoittivat johdonmukaisen pitoisuutta pienentävän vaikutuksen 12 kuukauden hoitojakson aikana (kuva 1).

Kuva 1: Triglyseridien paastoarvon prosentuaalinen muutos ajan mittaan (Balance-tutkimus)



Haimatulehdustapahtumien lukumäärä 12 kuukauden hoitojakson aikana oli pienempi oletsarseeni 80 mg -ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään (oletsarseeni 80 mg -ryhmän potilaista yhdellä esiintyi 1 määritelmän mukainen akuutin haimatulehduksen tapahtuma verrattuna 11 tapahtumaan 7 potilaalla lumelääkeryhmässä). Ensimmäistä haimatulehdustapahtumaa edeltävä aika oli pidempi oletsarseeni 80 mg -ryhmässä (357 päivää) kuin lumelääkeryhmässä (9 päivää). Haimatulehdustapahtumien keskimääräinen esiintyvyys 100 potilasvuotta kohden oli koko oletsarseeniryhmässä (80 mg- ja 50 mg

-ryhmät) 4,37 ja lumelääkeryhmässä 36,31. Haimatulehdustapahtumien keskimääräisten esiintyvyyksien suhde koko oletseeniryhmän ja lumelääkkeen välillä oli 0,12 (95 %:n luottamusväli: 0,022; 0,656).

Iäkkäät potilaat

Oletseenihoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneista potilaista 111 (38 %) oli ≥ 65 -vuotiaita. Näiden potilaiden ja nuorempien aikuispotilaiden välillä ei havaittu eroja yleisessä tehossa tai turvallisuudessa.

Immunogeenisuus

Balance-tutkimuksessa, jossa hoidon kesto oli enimmillään 53 viikkoa, lääkevasta-aineita havaittiin hyvin yleisesti. Oletseenihoitoa saaneista 43 potilaasta 18:lle (42 %) kehittyi lääkevasta-aineita hoidon aikana. Lääkevasta-aineiden ei havaittu vaikuttavan farmakodynamiikkaan, turvallisuuteen tai tehoon, mutta tietoja on vain vähän.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset oletseenin käytöstä FCS:n hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Oletseenin farmakokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin ihon alle annettujen yksittäisten ja toistuvien (kerran viikossa ja 4 viikon välein) annosten jälkeen terveillä tutkittavilla ja toistuvien (4 viikon välein) annosten jälkeen familiaalista kylomikronemiaa sairastavilla potilailla.

Terveillä tutkittavilla oletseenin huippupitoisuus (C_{max}) ja altistus (AUC) suurensivat hieman enemmän kuin suhteessa annokseen ihon alle annettujen 10–120 mg:n kerta-annosten (0,13–1,5 kertaa suositeltu annos) jälkeen.

Familiaalista kylomikronemiaa sairastaville potilaille kerran kuukaudessa annettujen 80 mg:n annosten jälkeen populaatioestimaatit (keskiarvo $\pm$ keskihajonta) vakaan tilan C_{max} -arvolle ja antovälin AUC-arvolle (AUC_{τ}) olivat 883 ± 662 ng/ml ja $7\,440 \pm 3\,880$ ng*h/ml. Toistuvassa (4 viikon välein) annossa ei havaittu kumuloitumista oletseenin C_{max} - ja AUC-arvojen perusteella.

Imeytyminen

Ihon alle annettu oletseeni imeytyy nopeasti. Populaatioestimaattien perusteella huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2 tuntia annon jälkeen.

Jakautuminen

Ihon alle annetun oletseenin odotetaan jakautuvan pääasiassa maksaan ja munuaiskuoreen. Oletseeni sitoutuu plasman proteiineihin (> 99 %) *in vitro*. Populaatioestimaatit keskustilan ja perifeerisen tilan näennäisille jakautumistilavuuksille ovat 91,9 ja 2 960 litraa.

Biotransformaatio

Oletseeni ei ole CYP-välitteisen metabolian substraatti, ja se metaboloituu endo- ja eksonukleasien vaikutuksesta eri kokoisiksi lyhyiksi oligonukleotidifragmenteiksi.

Eliminaatio

Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 4 viikkoa.

Virtsan eliminoituvan muuttumattoman ASO:n osuus oli alle 1 % annetusta annoksesta 24 tunnin kuluessa.

Immunogeenisuus

Lääkevasta-aineiden havaittava ilmaantuvuus on voimakkaasti riippuvainen käytetyn testin herkkyydestä ja spesifisyydestä. Balance-tutkimuksessa lääkevasta-aineiden esiintyminen ei vaikuttanut oletsarseenin $C_{\max}$ -arvoon plasmassa, mutta se nosti alinta pitoisuutta (C_{trough}).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta oletsarseenin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu muodollisissa kliinisissä tutkimuksissa. Populaatiofarmakokineettis-farmakodynaamisessa analyysissä lievällä tai keskivaikealla munuaisten vajaatoiminnalla ($\text{eGFR} \geq 30 - < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta oletsarseenin farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan.

Oletsarseenia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta oletsarseenin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu muodollisissa kliinisissä tutkimuksissa. Populaatiofarmakokineettis-farmakodynaamisessa analyysissä lievällä maksan vajaatoiminnalla (kokonaisbilirubiini $\leq$ viitealueen yläraja ja ASAT $>$ viitealueen yläraja tai kokonaisbilirubiini $> 1-1,5 \times$ viitealueen yläraja ja mikä tahansa ASAT-arvo) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta oletsarseenin farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan.

Oletsarseenia ei ole tutkittu potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Ikä, sukupuoli, paino ja rotu

Populaatiofarmakokineettis-farmakodynaamisen analyysin perusteella painolla (vaihteluväli 45–131 kg), sukupuolella tai rodulla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta oletsarseenialtistukseen tai apoC-III- ja triglyseridipitoisuuksien pienentymiseen vakaassa tilassa.

Farmakokinetiikassa ei yleisesti ottaen havaittu eroja aikuisten ja iäkkäiden (≥ 65 -vuotiaiden) potilaiden välillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa, jotka koskivat oletsarseenin konjugoimatonta muotoa, volanesorseenia, hyvin pieniä määriä volanesorseenia havaittiin erittyvän maitoon. Suun kautta otetun volanesorseenin huonon biologisen hyötyosuuden vuoksi on epätodennäköistä, että pienet pitoisuudet maidossa aiheuttaisivat systeemisen altistuksen imetyksen kautta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumdivetyfosfaatti (E339)
Dinatriumvetyfosfaatti (E339)
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Natriumhydroksidi (pH:n säätöä varten) (E524)
Kloorivetyhappo (pH:n säätöä varten) (E507)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tryngolza-valmistetta voi säilyttää alkuperäisessä pakkauksessa jääkaapin ulkopuolella (enintään 30 °C:ssa) enintään 6 viikon ajan. Jos valmistetta ei käytetä 6 viikon kuluessa, se on hävitettävä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

0,8 ml injektionestettä kerta-annoksen sisältävässä, tyyppin I lasia olevassa ruiskussa, jossa on esikiinnitetty neula, jäykkä neulansuojus sekä silikonisoitua klorobutyylilastomeeria oleva männän tulppa. Ruisku on asennettu kertakäyttöiseen, kerta-annoksella esitätettyyn kynään.

Pakkauskoko: yksi 80 mg:n kerta-annoksen sisältävä esitätetty kynä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kerta-annoksen sisältävä esitätetty kynä on poistettava jääkaapista (2–8 °C) vähintään 30 minuuttia ennen käyttöä, jotta se ehtii lämpenemään huonelämpötilaan (enintään 30 °C) ennen injisoimista. Muita lämmitysmenetelmiä (kuten kuumalla vedellä tai mikroaaltouunissa lämmittämistä) ei saa käyttää.

Tämä lääkevalmiste on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuoksen on oltava kirkasta ja väritöntä tai kellertävää. Liuoksessa voi näkyä ilmakuplia. Se on normaalia. Jos liuos on sameaa tai siinä näkyy hiukkasia, sitä ei saa injisoida ja lääkevalmiste on palautettava apteekkiin. Älä käytä lääkevalmistetta, jos liuos näyttää jäätyneeltä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1969/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla <https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO – YHDEN KERTA-ANNOKSEN PAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tryngolza 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
oletsarseeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kerta-annoksen sisältävä esitäytetty kynä sisältää 80 mg oletsarseenia (oletsarseeninatriumina) 0,8 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumdivetyfosfaatti, dinatriumvetyfosfaatti, natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, kloorivetyhappo ja natriumhydroksidi. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 esitäytetty kynä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kertakäyttöön
Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

Avaa tästä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Hävitettävä viimeistään (jos säilytetty enintään 30 °C:ssa): ____/____/____

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1969/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Tryngolza

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETTY KYNÄ**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Tryngolza 80 mg injektioneste
oletsarseeni
s.c.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,8 ml (1 annos)

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Tryngolza 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä oletsarseeni

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.

Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tryngolza on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tryngolza-valmistetta
3. Miten Tryngolza-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tryngolza-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tryngolza on ja mihin sitä käytetään

Tryngolza on lääke, joka muuttaa tapaa, jolla keho hajottaa rasvoja (nk. lipidilääke). Sen vaikuttava aine on oletarseni.

Tryngolzaa käytetään yhdessä ruokavaliorajoitusten kanssa vähintään 18-vuotiailla potilailla perinnöllinen hyperkylomikronemia -oireyhtymäksi kutsutun sairauden hoitoon. Perinnöllinen hyperkylomikronemia -oireyhtymä on perinnöllinen sairaus, joka nostaa triglyserideiksi kutsuttujen rasva-aineiden pitoisuuden veressä poikkeavan korkeaksi. Tämä voi johtaa haimatulehdukseen, joka aiheuttaa voimakasta kipua ja pysyviä haimavaurioita ja voi olla hengenvaarallinen.

Oletsarseeni estää kehoa tuottamasta molekyylejä, joka hidastaa rasvojen poistumista kehosta. Näin toimimalla se auttaa pienentämään veren rasvapitoisuutta ja voi auttaa ehkäisemään akuutteja haimatulehduksia.

Sinulle voidaan määrätä Tryngolza-valmistetta vain, jos sinulla on geneettisesti varmistettu perinnöllinen hyperkylomikronemia -oireyhtymä.

Tryngolza-valmistetta voidaan antaa sinulle, jos olet jo saanut muita veren triglyseridipitoisuuden alentamiseen käytettäviä lääkkeitä ja noudattanut vähärasvaista ruokavaliota ilman, että näillä on ollut riittävää vaikutusta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tryngolza-valmistetta

Älä käytä Tryngolza-valmistetta

- jos olet allerginen oletarsenille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen Tryngolza-valmisteen käyttöä, jos sinulla on jokin seuraavista:

- mitä tahansa maksa- tai munuaisvaivoja
- matala veren verihiutaleiden määrä. Verihiutaleet ovat veressä olevia soluja, jotka pakkautuvat yhteen ja auttavat verta hyytymään.

Allergiset reaktiot

Tryngolza voi aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita. Lopeta Tryngolza-valmisteen käyttö ja ota yhteys lääkäriin välittömästi, jos havaitset vakavan allergisen reaktion oireita (ks. kohta 4).

Lapset ja nuoret

Älä käytä Tryngolza-valmistetta, jos olet alle 18-vuotias. Oletsarseenia ei ole tutkittu alle 18 vuoden ikäisillä potilailla, eikä lääkkeen vaikutusta tässä ikäryhmässä tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja Tryngolza

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tryngolza-valmistetta voi käyttää muiden lipidilääkkeiden, kuten statiinien ja fibraattien, kanssa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei tiedetä, voiko tämä lääkevalmiste vahingoittaa sikiötä. On suositeltavaa välttää Tryngolza-valmisteen käyttöä, jos olet tai epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä.

Ei tiedetä, kulkeutuuko oletsarseenia äidinmaitoon. Ei tiedetä, voiko tämä lääkevalmiste vaikuttaa imetettävään vauvaan. Kerro lääkärillesi, jos imetät tai aiot imettää. Lääkärisi arvioi, mikä on parasta sinulle ja lapsellesi, ja päättää, kannattaako sinun käyttää tätä lääkettä vai imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tryngolza-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 80 mg:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Tryngolza-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tryngolza-hoidon aikana sinun on jatkettava lääkärisi suosittelemaan erittäin vähärasvaista ruokavaliota.

Suosittelun annos on 80 mg kerran kuukaudessa. Annos on aina annettava samana kuukauden päivänä.

Tryngolza on pistettävä ihon alle joko vatsan alueelle, reiden etuosaan tai olkapäiden takaosaan. Sinulle tai hoitajallesi opetetaan, miten Tryngolza-valmistetta käytetään tämän pakkausselosteen lopussa olevien ohjeiden mukaisesti. Jos pistät annoksen itse, sinun on pistettävä se joko vatsan alueelle tai reiden etuosaan. Jos pistoksen antaa terveydenhuollon ammattilainen tai hoitaja, pistos voidaan antaa myös olkapäiden takaosaan.

Yksi tätä lääkettä kerta-annoksen sisältävä esitäytetty kynä antaa sinulle 80 mg:n annoksen 0,8 ml:ssa liuosta. Kynää saa käyttää vain kerran, ja käytön jälkeen se on hävitettävä.

Ennen kuin käytät tätä lääkettä, on tärkeää, että luet ja ymmärrät tämän pakkausselosteen lopussa annetut käyttöohjeet ja noudatat niitä tarkasti.

Älä käytä tätä lääkettä, jos liuos on sameaa tai siinä näkyy hiukkasia. Liuoksen pitää olla kirkasta sekä väritöntä tai keltaista. Liuoksessa saattaa näkyä ilmakuplia; tämä on normaalia.

Älä pistä:

5 cm:n säteelle navasta
mustelmaiseen, aristavaan, punoittavaan tai kovettuneeseen ihoon
arpeutuneeseen tai vaurioituneeseen ihoon.

Jos käytät enemmän Tryngolza-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos pistät liikaa Tryngolza-valmistetta, ota heti yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan tai hakeudu heti päivystyspoliklinikalle, vaikka sinulla ei olisi mitään oireita. Tilaasi seurataan ja saat tarvittavaa tukihoitoa. Tuo lääkevalmisteen pakkaus tai kynä mukasi hoitopaikkaan.

Jos unohdat käyttää Tryngolza-valmistetta

Jos unohdat ottaa Tryngolza-annoksesi, pistä seuraava annoksesi mahdollisimman pian ja jatka sen jälkeen pistosten ottamista tavanomaisen kuukausiaikataulusi mukaan. Jos sinulla on kysyttävää annosaikataulustasi, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

Jos lopetat Tryngolza-valmisteen käytön

Älä lopeta Tryngolza-valmisteen käyttöä, ellet ole keskustellut siitä lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

Ota heti yhteys lääkäriin, jos havaitset mitä tahansa seuraavista haittavaikutuksista:
allergiset (yliherkkyys-) reaktiot, jotka voivat olla hengenvaarallisia. Allergisen reaktion oireita voivat olla hengitysvaikeudet, kiristävä tunne kurkussa, kasvojen, huulten, suun, kielen ja/tai kurkun turvotus, ihon punoitus ja vilunväristykset.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

päänsärky
nivelten kipu, arkuus tai jäykkyys (nivelsärky)
pistoskohdan punoitus (eryteema)
pahoinvointi (oksentelu).

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

lihaskipu
ihon värinmuutos pistoskohdassa
vilunväristykset
kipu pistoskohdassa

pistoskohdan turvotus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tryngolza-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvikotelossa ja esitätetyn kynän etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tryngolza-valmistetta voi myös säilyttää jääkaapin ulkopuolella (enintään 30 °C:ssa) alkuperäisessä pakkauksessaan enintään 6 viikon ajan. Jos säilytät Tryngolza-valmistetta jääkaapin ulkopuolella, kirjoita uusi hävittämispäivämäärä lääkkeen ulkopakkaukseen. Hävittämispäivämäärä saa olla enintään 6 viikkoa siitä päivästä, jolloin lääke on otettu jääkaapista, ja se on merkittävä pakkauksen enintään 30 °C:ssa säilyttämistä koskevaan kohtaan. Jos esitätetyn kynän etiketissä oleva viimeinen käyttöpäivämäärä tai pakkaukseen merkitty hävittämispäivämäärä on ylittynyt, älä käytä esitätettyä kynää ja hävitä se.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tryngolza sisältää

- Vaikuttava aine on oletsarseeni. Yksi kerta-annoksen sisältävä esitätetty kynä sisältää 80 mg oletsarseenia 0,8 ml:ssa liuosta.
- Muut aineet ovat natriumdivetyfosfaatti (E339), dinatriumvetyfosfaatti (E339), natriumkloridi, injektioihin käytettävä vesi, natriumhydroksidi (E524) ja kloorivetyhappo (E507) (ks. kohta 2, ”Natrium”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tryngolza on kirkasta ja väritöntä tai kellertävää pistettävää liuosta, joka toimitetaan kerta-annoksen sisältävässä kynässä. Yksi esitätetty kynä sisältää 0,8 ml liuosta.

Pakkauskoko: yksi esitätetty kynä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

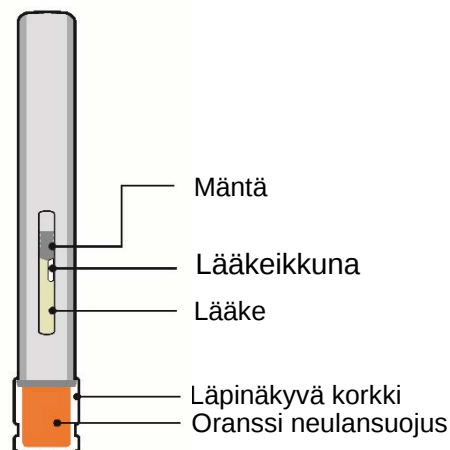
Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

KÄYTTÖOHJEET

Tryngolza on pistettävä valmiste, joka annetaan ihon alle kertakäyttöisellä, kerta-annoksella esitäytetyllä kynällä. Älä käytä Tryngolza-valmistetta, ennen kuin ymmärrät seuraavassa kuvatus toimenpiteen täysin. Jos sinulla on kysyttävää siitä, miten Tryngolza-valmistetta käytetään, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

Kerta-annoksen sisältävä esitäytetty kynä



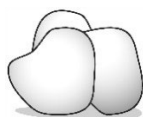
Muut tarvikkeet (ei sisälly pakkaukseen)



Alkoholipyyhe



Terävän jätteen säiliö



Vanutuppo tai sideharsotaitos



Pieni laastari

Tryngolza-pistoksen valmistelu

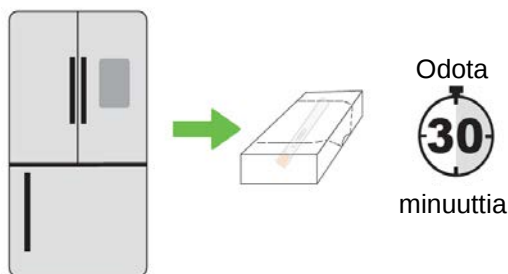
Vaihe 1 Poista jääkaapista

a) Ota esitäytetty kynä pois jääkaapista (2 °C – 8 °C).

b) Anna esitäytetyn kynän olla alkuperäisessä pahvikotelossaan ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (enintään 30 °C) 30 minuutin ajan ennen pistämistä.

Älä yritä nopeuttaa lämpenemistä käyttämällä muita lämmönlähteitä, kuten mikroaaltouunia tai kuumaa vettä.

Jos säilytät Tryngolza-valmistetta jääkaapin ulkopuolella, kirjoita uusi hävittämispäivämäärä sen ulkopakkaukseen. Hävittämispäivämäärä saa olla enintään 6 viikkoa siitä päivästä, jolloin lääke on otettu jääkaapista, ja se on merkittävä pakkauksen enintään 30 °C:ssa säilyttämistä koskevaan kohtaan.



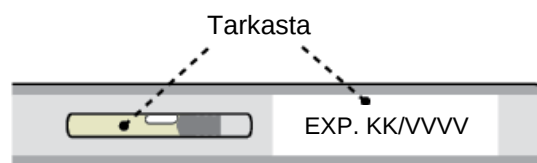
Vaihe 2 Tarkasta lääke

a) Tarkasta viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP). Älä käytä Tryngolza-valmistetta, jos EXP-päivämäärä tai pahvikoteloon kirjoitettu hävittämispäivämäärä on ylittynyt.

b) Tarkasta lääke lääkeikkunan läpi. Lääkkeen pitää olla kirkasta sekä väritöntä tai keltaista nestettä. Siinä ei saa näkyä hiukkasia. Ilmakuplien näkyminen liuoksessa on normaalia.

Älä käytä esitäytettyä kynää

- jos läpinäkyvä korkki puuttuu tai ei ole kiinnitettynä
- jos viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) tai hävittämispäivämäärä on ylittynyt
- jos lääke näyttää jäätyneeltä, se on sameaa tai siinä näkyy hiukkasia
- jos esitäytetty kynä näyttää vaurioituneelta.



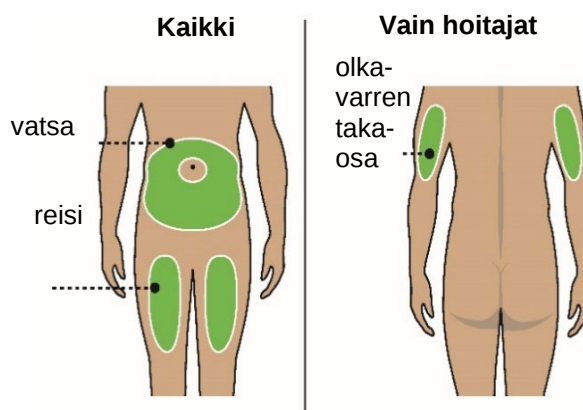
Vaihe 3 Valitse pistoskohta

a) Valitse pistoskohta vatsan alueelta tai reiden etuosasta.

b) Vain hoitaja saa pistää olkavarren takaosaan.

Älä pistä:

- 5 cm:n säteelle navasta
- mustelmaiseen, aristavaan, punoittavaan tai kovettuneeseen ihoon
- arpeutuneeseen tai vaurioituneeseen ihoon.

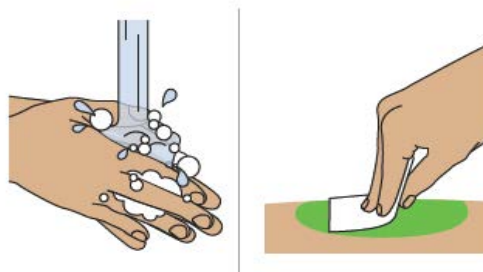


Vaihe 4 Pese kädet ja puhdista pistoskohta

a) Pese kädet saippualla ja vedellä.

b) Puhdista pistoskohta alkoholipyyhkeellä käyttämällä pyöreää pyyhkimisliikettä. Anna ihon kuivua itsestään.

Älä koske puhdistettuun ihoon ennen pistämistä.



Tryngolza-valmisteen pistäminen

Vaihe 5 Irrota ja hävitä läpinäkyvä korkki

a) Pidä kiinni esitäytetyn kynän keskeltä ja osoita läpinäkyvä korkki pois päin itsestäsi.

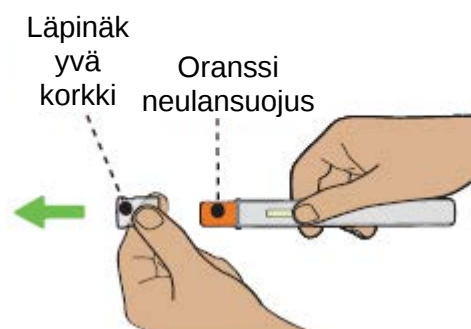
b) Irrota läpinäkyvä korkki vetämällä se suoraan irti. **Älä** kierrä sitä. Neula on oranssin neulansuojuksen sisäpuolella.

c) Hävitä läpinäkyvä korkki laittamalla se roskakoriin tai terävän jätteen säiliöön.

Älä irrota läpinäkyvää korkkia, ennen kuin olet valmis pistämään.

Älä kiinnitä korkkia takaisin esitäytettyyn kynään.

Älä paina oranssia neulansuojusta kämmentäsi tai sormeasi vasten.



Vaihe 6 Aloita pistos

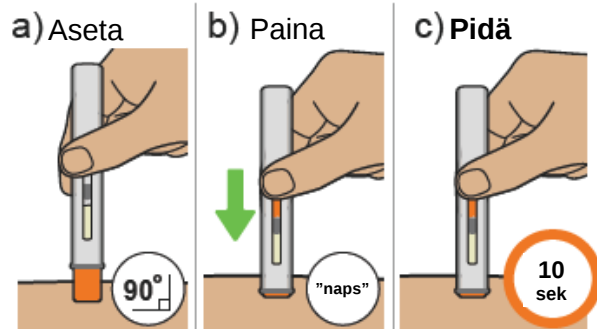
a) Pidä esitäytettyä kynää toisella kädellä. Aseta oranssi neulansuojus ihoa vasten 90 asteen kulmassa. Varmista, että näet lääkeikkunan.

b) Paina esitäytettyä kynää tiukasti ihoa vasten ja pidä se paikallaan. Kuulet napsahduksen, kun pistos alkaa.

Saatat kuulla myös toisen napsahduksen. Tämä on normaalia. Toimenpide ei ole päättynyt.

c) Pidä esitäytettyä kynää painettuna ihoa vasten 10 sekunnin ajan, jotta koko annos on annettu.

Älä liikuta tai käännä esitäytettyä kynää tai muuta sen kulmaa pistoksen aikana.



Vaihe 7 Päätä pistos

a) Varmista, että oranssi mäntä on työntynyt alas niin, että se täyttää koko lääkeikkunan. Jos oranssi mäntä ei täytä lääkeikkunaa kokonaan, on mahdollista, että et ole saanut koko annosta.

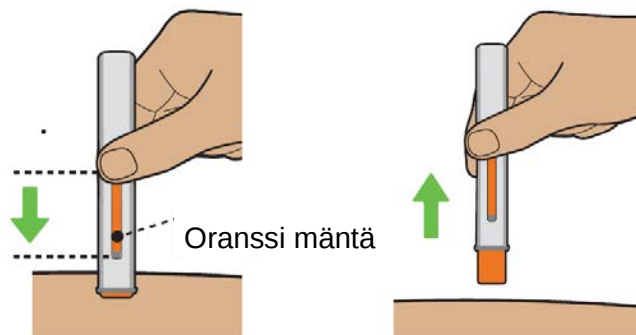
Jos näin tapahtuu, tai jokin muu huolettaa sinua, ota yhteys lääkäriin tai sairaanhoitajaan.

b) Poista esitäytetty kynä nostamalla se suoraan pois ihosta. Iholta poistamisen jälkeen oranssi neulansuojus lukittuu neulan päälle.

c) Pistoskohdasta voi tulla pieni määrä verta tai nestettä. Tämä on normaalia.

Paina pistoskohtaa tarvittaessa vanutupolla tai sideharsotaitoksella ja kiinnitä siihen pieni laastari.

Älä käytä esitäytettyä kynää uudelleen.



Tryngolza-valmisteen hävittäminen

Vaihe 8 Hävitä esitäytetty kynä

Laita esitäytetty kynä terävän jätteen säiliöön heti käytön jälkeen.

Älä hävitä esitäytettyä kynää talousjätteen mukana.

Älä laita terävän jätteen säiliötä kierrätykseen.

Älä käytä esitäytettyä kynää tai läpinäkyvää korkkia uudelleen.

Jos sinulla ei ole terävän jätteen säiliötä, voit käyttää talousrasiaa,



- joka on tehty paksusta muovista,
- jonka voi sulkea tiiviillä, neulankestävällä kannella niin, etteivät terävät jätteet pääse siitä ulos,
- joka pysyy tukevasti pystyssä käytön aikana,
- josta ei pääse vuotamaan nestettä ja
- jossa on asianmukaiset merkinnät, jotka varoittavat sisällä olevasta vaarallisesta jätteestä.

Kun terävän jätteen säiliösi on melkein täynnä, hävitä se terävän jätteen säiliöiden hävittämistä koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti. Esitäytettyjen kynien hävittämisestä saattaa olla säädetty laissa. Pyydä lisätietoja terävän jätteen hävittämisestä apteekista tai hae ohjeet paikallisen kansanterveysviranomaisen verkkosivuilta (jos saatavilla).

LIITE IV

**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄÄTELMÄT VASTAAVUUDESTA JA
POIKKEUKSESTA**

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **Vastaavuus**

Lääkevalmistekomitea (CHMP) katsoo, että Tryngolza vastaa komission asetuksen (EY) N:o 847/2000 3 artiklassa tarkoitettua, myyntiluvan jo saanutta harvinaislääkettä. Lisätietoja Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).

- **Poikkeus**

Lääkevalmistekomitea (CHMP) katsoo, että asetuksen (EY) N:o 141/2000 8 artiklan ja komission asetuksen (EY) N:o 847/2000 3 artiklan nojalla sovelletaan saman asetuksen 8 artiklan 3 kohdassa tarkoitettua poikkeusta (tarkoitettuja poikkeuksia). Lisätietoja Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR):

hakija osoitti hakemuksessaan, että lääkevalmiste, joka on samanlainen kuin Waylivra, on turvallisempi, tehokkaampi tai muutoin kliinisesti parempi (komission asetuksen (EY) N:o 847/2000 3 artiklassa määritetyn mukaisesti) samassa terapeuttisessa käyttöaiheessa.