

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Tryngolza 80 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver stakskammta áfylltur lyfjapenni inniheldur 80 mg af olezarseni (sem natríumolezarsen) í 0,8 ml lausn.

Hver ml inniheldur 100 mg af olezarseni (sem natríumolezarsen).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær, litlaus eða gul lausn með pH sem er u.þ.b. 7,4 og osmólalstyrk sem er u.þ.b. 290 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Tryngolza er ætlað sem viðbót við mataræði hjá fullorðnum sjúklingum til meðferðar við erfðafræðilega staðfesta arfbundna hækkun fitukirna í blóði (familial chylomicronemia syndrome, FCS).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur af olezarseni er 80 mg gefinn með inndælingu undir húð einu sinni í mánuði.

Skammtur sem fellur niður

Ef skammtur fellur niður skal gefa Tryngolza eins fljótt og auðið er. Skammtagjöf með eins mánaðar millibili skal halda áfram frá þeirri dagsetningu sem skammturinn er gefinn.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum ≥ 65 ára (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsínarhraði [eGFR] ≥ 30 til < 90 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 5.2).

Olezarsen hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi og á eingöngu að nota hjá þessum sjúklingum ef væntanlegur ávinningur vegur þyngra en áhættan.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (heildargallrauði $\leq$ eðlileg efri mörk með aspartat amínótransferasa [ASAT] $>$ eðlileg efri mörk, eða heildargallrauða $>1-1,5$ -föld eðlileg efri mörk með hvaða ASAT sem er) (sjá kafla 5.2).

Olezarsen hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi og á eingöngu að nota hjá þessum sjúklingum ef væntanlegur klínískur ávinningur vegur þyngra en áhættan.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun lyfsins hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.1).

Lyfjagjöf

Lyfið er eingöngu ætlað til notkunar undir húð. Það má ekki gefa í vöðva.

Hver áfylltur lyfjapenni er eingöngu einnota.

Þjálfar skal sjúklinga og/eða umönnunaraðila í gjöf lyfsins samkvæmt ítarlegu notkunarleiðbeiningunum sem eru aftast í fylgiseðlinum.

Lyfið á að gefa undir húð á kviði eða framan á læri. Einnig er hægt að nota aftanverðan upphandlegg sem inndælingarstað ef heilbrigðisstarfsmaður eða umönnunaraðili gefur inndælinguna. Það skal ekki gefa með inndælingu undir húð sem er marín, aum, rauð eða hörð, í ör eða skemmda húð og forðast skal svæðið í kringum naflann.

Sumir sjúklingar gætu hugsanlega ekki sýnt svörun við meðferðinni eftir 6 mánuði, í slíkum tilvikum skal lækinn sem ávísaði einstaklingnum lyfið að íhuga hvort hætta eigi notkun olezarsens.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðhöndlun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmisviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. einkenni um dreifðan roða og hroll) hjá sjúklingum á meðferð með Tryngolza (sjá kafla 4.8). Ef alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fram verður að hætta meðferð með Tryngolza tafarlaust og hefja viðeigandi meðferð.

Almennt

Takmörkuð öryggisgögn liggja fyrir um notkun olezarsens hjá sjúklingum með arfbundna hækkun fitukirna í blóði (FCS) á tíma veitingar markaðsleyfis. Þó að við klíníska þróun fyndist engin alvarleg hætta á blóðflagnafæð, eituráhrif á lifur eða eituráhrif á nýru, hafa þessar aukaverkanir sést með sumum tjáningarhindrum og ekki hægt að útiloka alveg.

Notkun hjá sjúklingum með lítinn blóðflögufjölda

Sumir sjúklingar með arfbundna hækkun fitukirna í blóði (FCS) eru viðkvæmir fyrir breytileika í blóðflögufjölda yfir tíma sem hluta af náttúrulegu ferli og framvindu sjúkdómsins. Takmörkuð gögn eru tiltæk um notkun olezarsens í FCS sjúklingum með blóðflögufjölda $< 100.000/\text{mm}^3$.

Hjálparefni með þekkta verkun

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 80 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

In vitro rannsóknir sýna að olezarsen er hvorki hvarfefni né hemill á flutningsprótein, hefur ekki milliverkanir við lyf sem eru mjög mikið bundin plasmapróteinum og er hvorki hemill né virkir á cýtókróm P450 (CYP) ensím. Tjáningarhindrandi lyf, þ.m.t. olezarsen, eru yfirleitt ekki hvarfefni CYP ensíma. Því er ekki búist við að olezarsen valdi eða verði fyrir áhrifum af milliverkunum miðluðum af flutningspróteinum, bindingu við plasmaprótein eða CYP ensímum.

Tryngolza má nota ásamt öðrum fitulækkandi lyfjum, til dæmis statínum og fíbrötum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar eru til um notkun olezarsens hjá þunguðum konum.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Til öryggis ætti að forðast notkun Tryngolza á meðgöngu og konur sem geta orðið þungaðar skulu nota örugga getnaðarvörn.

Brjóstgjöf

Engar upplýsingar eru til um útskilnað olezarsens/umbrotsefna í brjóstamjólk, áhrif olezarsens á nýbura/ungbörn á brjósti eða áhrif olezarsens á mjólkurmyndun hjá konum sem fá meðferð (sjá kafla 5.3).

Ósam tengdi tjáningarhindrinn (antisense oligonucleotide, ASO), sem hefur sömu basaröð en vantar N-asetýlgalakτόςamín (GalNAc), var til staðar í mjög litlu magni í mjólk hjá mjólkandi músum. Aðgengi lyfja sem byggjast á fákirnum er almennt mjög lítið eftir inntöku. Vegna þess hve aðgengi lyfsins er lítið eftir inntöku er talið ólíklegt að lítið magn þess í brjóstamjólk muni leiða til klínískt mikilvægra gilda hjá nýburum/ungbörnum sem eru á brjósti.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýburana/ungbörnin.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/halda sig frá meðferð með lyfinu.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif lyfsins á frjósemi hjá mönnum.

Engar aukaverkanir af olezarseni á frjósemi sáust hjá músum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Olezarsen hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Hjá sjúklingum með arfbundna hækkun fitukirna í blóði (FCS) voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um meðan á meðferð með olezarseni stóð roði á stungustað (17%), höfuðverkur (16%), liðverkir (15%) og uppköst (10%).

Tafla yfir aukaverkanir

Þær upplýsingar um öryggi sem lýst er hér að neðan endurspeгла útsetningu fyrir olezarsen hjá 89 sjúklingum með arfbundna hækkun fitukirna í blóði (FCS), í klínískum rannsóknum, sem fengu að minnsta kosti einn skammt af olezarseni. Af þeim, fengu 77 sjúklingar meðferð í að minnsta kosti 6 mánuði og 65 sjúklingar fengu meðferð í að minnsta kosti 12 mánuði. Meðaltímalengd meðferðar hjá þessum sjúklingum var 521 dagar (á bilinu: 28 til 1.080 dagar).

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum. Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 1: Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar
Ónæmiskerfi		Ofnæmi
Taugakerfi	Höfuðverkur	
Meltingarfæri	Uppköst	
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkir	Vöðvaverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Roði á stungustað	Mislitun á stungustað Hrollur Verkur á stungustað Þroti á stungustað

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmi

Ofnæmi hefur komið fram af olezarsen. Veruleg ofnæmisviðbrögð (þar með talið einkenni um berkjukrampa, dreifðan roða, þrota í andliti, ofsakláða, hroll og vöðvaverki) komu fram hjá 2 sjúklingum í klínískum rannsóknum. Hjá báðum sjúklingunum var um bráðaviðbrögð að ræða sem þörfuðust meðferðar og leiddu til þess að meðferð var hætt.

Viðbrögð á stungustað

Viðbrögð á stungustað komu fram hjá sjúklingum með arfbundna hækkun fitukirna í blóði (FCS) sem voru á meðferð með olezarseni. Þessi staðbundnu viðbrögð voru yfirleitt væg og voru roði á stungustað (17%), mislitun (9%), verkur (6%) og þroti (5%). Þessi viðbrögð ganga ýmist til baka af sjálfu sér eða hægt er að meðhöndla þau með meðferð við einkennum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Ef ofskömmtun á sér stað skal hafa náíð eftrilit með sjúklingum og veita stuðningsmeðferð, eftir því sem við á.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blóðfitulækkandi lyf, önnur blóðfitulækkandi lyf, efni til líffærafræðilegrar meðferðar (anatomical therapeutic chemical) ATC-flokkur: **Liggur ekki fyrir**

Verkunarháttur

Olezarsen er samtengdur tjáningarhindri (antisense oligonucleotide-triantennary N-acetylgalactosamine, GalNAc3) sem veldur niðurbroti *apólípópróteins C3* (apoC-III) mRNA (messenger ribonucleic acid) með valbundinni tengingu við mRNA, sem leiðir til ríbónúkleasa H1 (RNase H1)-miðlaðri klofningu apoC-III mRNA. Olezarsen fellur fullkomlega að staðsetningu á litningi 11 á stöðum 116,833,046 til og með 116,833,065, sem samsvarar geninu apoC-III samkvæmt Ensembl útgáfu 109 (GRCh38 build) af genamengi mannsins (*homo sapiens*). Það veldur sértækri lækkun á apoC-III próteini í sermi sem leiðir til lækkunar á þríglýseríðum í plasma. Rannsóknir benda til þess að apoC-III stýri bæði umbroti þríglýseríða og úthreinsun fitukirna og annarra þríglýseríðríkra fitupróteina í lifur.

Lyfhrif

Áhrif olezarsens á fitugildi

Í 3. stigs klínískri rannsókn hjá sjúklingum með arfbundna hækkun fitukirna í blóði (FCS) (Balance rannsókn), minnkaði gjöf olezarsens apoC-III, þríglýseríð (TG), fitukirnispíglýseríð, apófituprótein B-48 (apoB-48), heildarkólesteról (TC) og kólesteról sem ekki var tengt háþéttfitupróteinum (non-HDL-C). Það jók einnig kólesteról sem var tengt háþéttfitupróteinum (HDL), heildarapófituprótein B (apoB) og kólesteról tengt lágbéttfitupróteinum (LDL-C). Meðalgildi LDL-C hélst innan eðlilegra marka (þ.e. < 70 mg/dl) hjá 74% sjúklinga.

Raflífeðlisfræði hjarta

Við skammt sem er 1,5-faldur ráðlagður hámarksskammtur af olezarseni kom engin klínískt mikilvæg lenging á leiðréttu QT bili fram.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi olezarsens var rannsakað í slembiraðaðri, fjölsetra, tvíblindri, samanburðarrannsókn með lyfleysu (Balance rannsókn) sem tók til 66 fullorðinna sjúklinga með arfbundna hækkun fitukirna í blóði (FCS). Skimun og inntaka sjúklinga í rannsóknina var byggð á staðfestu tapi á virkni ýmissa gena sem þekkt er að valda algerri skerðingu eða hlutaskerðingu á virkni lípóprótein lípasa, ensíms sem veldur vatnsrofi þríglýseríða sem eru flutt af þríglýseríðaríkum lípópróteinum yfir í fríar fitusýrur. Eftir ≥4 vikna innleiðslutímabil þar sem sjúklingar héldu áfram að fylgja mataræði með ≤20 g af fitu á dag, var sjúklingum slembiraðað 1:1 í hóp A (50 mg) eða hóp B (80 mg) og síðan var hvorum hópi slembiraðað áfram 2:1 til að fá olezarsen eða lyfleysu, í sömu röð, með inndælingu undir húð meðan á 53 vikna meðferðartímabili stóð.

Helstu skilyrðin fyrir inntöku í rannsóknina voru: greining á arfbundinni hækkun fitukirna í blóði (FCS) staðfestri með skráðri arfhreinni, samsettri arfblandinni, eða tvöfaldri arfblandinni stökkbreytingu sem veldur virkniskerðingu, á genum af tegund 1 [svo sem fitupróteinlípasa (LPL), glycósýlfosfatdýlínósítól-tengdu háþétt fitupróteinbindipróteini 1 (GPIHBP1), apófitupróteini A5 (APOA5), apófitupróteini C2 (APOC2), glýseról-3-fosfatdehýdrógenasa 1 (GPD1) eða lípasaþroskaþætti 1 (LMF1)]; og með eða án sögu um brisbólgu. Saga um brisbólgu er skilgreind sem

skráð greining á bráðri brisbólgu eða sjúkráhusinnlögnum vegna svæsinna kviðverkja sem samræmast bráðri brisbólgu án annarrar greiningar, innan 10 ára fyrir skimun. Þak var sett á inntöku sjúklinga án sögu um brisbólgu við 35% (þ.e. ≤ 21 af þeim 60 sjúklingum sem áætlað var að taka inn).

Lýðfræðilegir eiginleikar og grunnildi voru almennt svipuð í öllum 3 meðferðarhópnum. Alls voru 66 sjúklingar teknir inn í rannsóknina. Meðalaldurinn var 45 ár, 38 (58%) voru konur, 56 (85%) voru hvítir og 59 (89%) voru hvorki spænskættaðir né af suður-amerísku þjóðerni. Af alls 66 sjúklingum, höfðu 55 (83%) stökkbreytingu sem olli virkniskerðingu á LPL geni, þ.m.t. 40 (61%) með arfhreina LPL stökkbreytingu og 11 (17%) höfðu önnur orsakandi frábrigði á *APOA5*, *GPIHBP1*, *LMF1* og *APOC2* genum. Hlutfall sjúklinga með sykursýki við inntöku í rannsóknina var 32% í hópnum sem fékk 80 mg af olezarseni og 14% í hópnum sem fékk 50 mg af olezarseni samanborið við 26% í hópnum sem fékk lyfleysu. Í öllum meðferðarhópnum fengu sjúklingarnir sem teknir voru inn í rannsóknina meðferð með statínum (24%), omega-3 fitusýrum (38%), fibrötum (46%) eða annarri fitulækkandi meðferð (9%) við upphaf rannsóknarinnar. Sjúklingar sem voru á fitulækkandi meðferð urðu að vera á stöðugum skömmtum í að minnsta kosti 4 vikur áður en skimun fór fram og vera áfram á stöðugri meðferð meðan á rannsókninni stóð. Auk þess urðu allir sjúklingar að halda sig við ávísað mataræði allan tímann sem á meðferðinni stóð. Sjötíu og eitt prósent (71%) allra sjúklinga voru með staðfesta sögu um bráða brisbólgu á síðastliðnum 10 árum. Meðalgildi (staðalfrávik [SD]) fastandi þríglýseríðagildis í upphafi rannsóknar var 2.629,5 (1.315,45) mg/dl.

Olezarsen leiddi til tölfræðilega marktækrar lækkunar þríglýseríðgilda hjá 80 mg hópnum samanborið við lyfleysu við aðalendapunkt verkunar sem skilgreindur var sem prósentubreyting á fastandi þríglýseríðum frá upphafsgildi til 6. mánaðar (meðaltal vikna 23, 25 og 27), sjá töflu 2 hér að neðan. Olezarsen 50 mg er ekki samþykktur skammtur fyrir arfbundna hækkun fitukirna í blóði (FCS) og frekari greiningar eru ekki sýndar.

Tafla 2: Meðalgrunnildi og meðaltal minnstu fervika prósentubreytinga (%) frá grunnildi á gildum fitu/fitupróteinbreyta hjá sjúklingum með arfbundna hækkun fitukirna í blóði (FCS), í 6. mánuði og 12. mánuði (Balance rannsókn)

Breyta (mg/dl)	Olezarsen 80 mg N = 22			Lyfleysa N = 23			Olezarsen 80 mg samanborið við lyfleysu	
	Meðalg runngildi	% breyting 6. mán uður	% breyting 12. má nuður	Meðalg runngildi	% breyting 6. mán uður	% breyting 12. má nuður	Meðferðarmunur (95% CI)	
							í 6. mánuði	í 12. mánuði
Þríglýseríð	2.613,1	-32	-39	2.595,7	+12	+21	-43,5* (-69,1; -17,9)	-59,4† (-90,7; -28,1)
ApóC-III	27,5	-66	-64	27,7	+8	+17	-73,7† (-94,6; -52,8)	-81,3† (-104,7; -57,9)
ApóB-48	11,6	-59	-79	14,2	+25	-4	-84,0† (-137,0; -31,0)	-75,6 (-153,2; +1,9)
Non-HDL-C	262,9	-19	-28	271,3	+5	+12	-24,2† (-40,5; -7,9)	-39,7† (-63,1; -16,3)

Skammstafanir: apóB-48 = apófituprótein B-48; apóC-III = apófituprótein CIII; non-HDL-C = kólesteról sem ekki er tengt háþéttfitupróteini; N = fjöldi sjúklinga; CI = öryggisbil.

Athugið: Niðurstöður greininga voru byggðar á samvikagreiningarlíkani (analysis of covariance model) með meðferð, slembiröðunar- og lagskiptingarþáttunum tveimur, fyrri sögu um brisbólgu innan 10 ára fyrir skimun (já eða nei), fyrri meðferð með ósamhengdu ASO (já eða nei) sem bundnu hrifunum og lógaritmískt breytt grunnildi sem skýribreytu. Gögn sem vantaði voru tilreiknuð með tilreikningi lyfleysuútskolar. Notaður var sterkur mismunarmetill til að reikna út 95% öryggisbil meðferðarmunar.

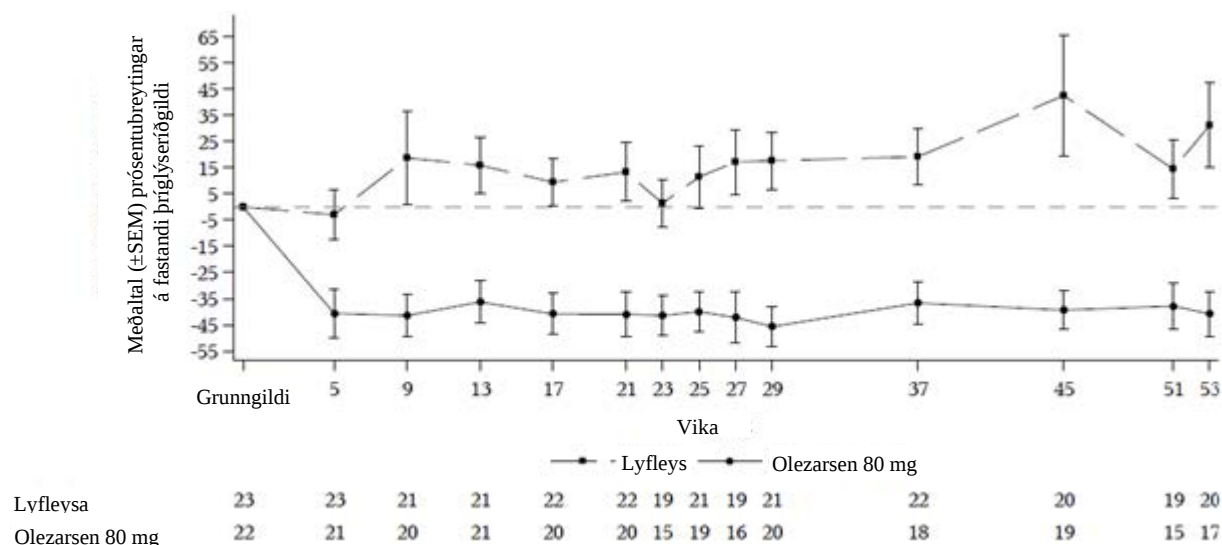
* Tölfræðilegri marktækni náð (p-gildi <0,05).

† Marktækni náð að nafninu til (p-gildi <0,05).

Lyfleysuaðlagða prósentubreytingin á þríglýseríðagildum frá upphafsgildum í 12. mánuði hjá hópnum sem fékk 80 mg af olezarseni var marktæk að nafninu til (tafla 2) Eftir gjöf 80 mg skammts af olezarseni á 4 vikna fresti, sást lækkun á fastandi apóC-III við fyrsta matið (vika 5). Lyfleysuleiðréttá prósentubreytingin fá upphafsgildi var -57%, -69%, -74% og -81% í mánuðum 1, 3, 6 og 12, í sömu röð. Sýnt var fram á lækkun apóB-48 og kólesteróls sem ekki er tengt háþéttfitupróteini, hjá hópnum

sem fékk meðferð með 80 mg af olezarseni, í 6. mánuði og hélst hún í 12. mánuði. Prósentubreyting að meðaltali (mynd 1) á þríglýseríðagildum frá upphafsgildum yfir tíma sýndu viðvarandi áhrif til lækkunar meðan á 12 mánaða meðferðartímabilinu stóð (mynd 1).

Mynd 1: Prósentubreyting á fastandi þríglýseríðum yfir tíma (Balance rannsókn)



Á 12 mánaða meðferðartímabilinu var töluleg tíðni brisbólgu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 80 mg af olezarseni lægri samanborið við lyfleysu (1 sjúklingur fékk 1 tilvik staðfestar bráðrar brisbólgu í hópnum sem fékk 80 mg af olezarseni samanborið við 11 tilvik sem komu fyrir hjá 7 sjúklingum í hópnum sem fékk lyfleysu). Tíminn fram að fyrstu brisbólgu var lengri í hópnum sem fékk 80 mg af olezarseni (357 dagar) samanborið við lyfleysu (9 dagar). Meðaltíðni brisbólgu á hver 100 sjúklingaár var 4,37 í olezarsen heildarhópnum (80 mg og 50 mg hópana) samanborið við 36,31 í lyfleysuhópnum. Hlutfall meðaltíðni brisbólgu fyrir olezarsen heildarhópinn og lyfleysuhópinn var 0,12 (95% CI: 0,022; 0,656).

Aldraðir

Í klínískum rannsóknum fengu 111 (38%) sjúklingar ≥ 65 ára meðferð með olezarseni. Enginn heildarmunur á öryggi eða verkun kom fram hjá þessum sjúklingum og yngri fullorðnum sjúklingum.

Ónæmissvörun

Í Balance rannsókninni, þar sem tímalengd meðferðar var allt að 53 vikur, var mjög algengt að mótefni gegn lyfinu (anti-drug antibodies, ADA) greindust, en 18 af 43 (42%) sjúklingum sem fengu meðferð með olezarseni mynduðu mótefni gegn lyfinu meðan á meðferð stóð. Engin áhrif mótefna gegn lyfinu komu fram á lyfhrif, öryggi eða verkun, en gögn um það eru takmörkuð.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á olezarseni hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á arfbundinni hækkun fitukirna í blóði (FCS) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvarfafræðilegir eiginleikar olezarsens voru metnir eftir gjöf staks skammts og endurtekinnna skammta undir húð (einu sinni í viku og einu sinni á 4 vikna fresti) hjá heilbrigðum þátttakendum og eftir endurtekna skammta (einu sinni á 4 vikna fresti) hjá sjúklingum með arfbundna hækkun fitukirna í blóði (FCS).

Hámarksþéttni olezarsens (C_{max}) og svæðið undir þéttiferlinum (AUC) sýndu örlítið meiri aukningu en í réttu hlutfalli við skammta, eftir staka skammta undir húð á bilinu 10 til 120 mg (þ.e. 0,13-faldan til 1,5-faldan ráðlagðan skammt) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Áætlað gildi hjá hópum (meðalgildi $\pm$ staðalfrávik) á hámarksþéttni (C_{max}) við jafnvægi, og AUC á tímabilinu milli skammta (AUC_{τ}) var 883 ± 662 ng/ml og 7.440 ± 3.880 ng*klst./ml, í sömu röð, eftir gjöf 80 mg einu sinni í mánuði hjá sjúklingum með arfbundna hækkun fitukirna í blóði (FCS). Engin uppsöfnun hámarksþéttni (C_{max}) eða AUC olezarsens kom fram eftir endurtekna skammta (einu sinni á 4 vikna fresti).

Frásög

Eftir inndælingu undir húð frásogast olezarsen hratt og er tíminn fram að hámarksþéttni í plasma um það bil 2 klukkustundir eftir gjöf skammtsins, samkvæmt áætluðu gildi hjá hópum.

Dreifing

Eftir gjöf undir húð er búist við að olezarsen dreifist aðallega til lifrar og nýrnabarkar. Olezarsen er bundið plasmapróteínum hjá mönnum (>99%) *in vitro*. Fyrir þýði er áætlað miðlægt dreifingarrúmmál 91,9 l og útlægt dreifingarrúmmál er 2.960 l.

Umbrot

Olezarsen er ekki hvarfefni fyrir CYP umbrot, en það umbrotnar fyrir tilstilli innrænna og útrænna núkleasa í stutt fákirnisbrot af mismunandi stærðum.

Brotthvarf

Lokahelmingunartími brotthvarfs er um það bil 4 vikur.

Við brotthvarf með þvagi var hlutfall óbreytts tjáningarhindra (ASO) að meðaltali minna en 1% af gefnum skammti innan 24 klst.

Ónæmissvörun

Tíðni mótefna gegn lyfinu, sem kemur í ljós, er mjög háð næmni og sértækni prófsins. Í Balance rannsókninni hafði náivist mótefna gegn lyfinu ekki áhrif á hámarksstyrk (C_{max}) olezarsens í plasma, en hækkaði lágstyrk (C_{trough}).

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi

Engar formlegar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf olezarsens. Þýðisgreining á lyfjahvörfum og lyfhrifum sýndi engan klínískt mikilvægan mun á lyfjahvörfum og lyfhrifum olezarsens m.t.t. vægt skertrar eða miðlungsmikið skertrar nýrnastarfsemi ($eGFR \geq 30$ til <90 ml/mín./1,73 m²).

Olezarsen hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Skert lifrarstarfsemi

Engar formlegar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf olezarsens. Þýðisgreining á lyfjahvörfum og lyfhrifum sýndi engan klínískt mikilvægan mun á lyfjahvörfum og lyfhrifum olezarsens m.t.t. vægt skertrar lifrarstarfsemi (heildargallrauði $\leq$ eðlileg efri mörk með ASAT > eðlileg efri mörk eða heildargallrauði > 1-1,5-föld eðlileg efri mörk með hvaða ASAT sem er).

Olezarsen hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi.

Aldur, kyn, þyngd og kynþáttur

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum og lyfhrifum höfðu líkamsþyngd (á bilinu 45 til 131 kg), kyn og kynþáttur engin klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir olezarseni eða apóC-III og lækkun þríglýseríða, við jafnvægi.

Enginn heildarmunur kom fram á lyfjahvörfum á milli fullorðinna og aldraðra sjúklinga (≥ 65 ára).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Í dýrarrannsóknum á ósamtengdu formi olezarsens, volanesorseni, hafa þau gögn sem liggja fyrir sýnt að mjög lítið magn volanesorsens skilst út í mjólk. Vegna mjög lítils aðgengis volanesorsens eftir inntöku er talið ólíklegt að þessi lági styrkur í mjólk myndi leiða til altækrar útsetningar eftir brjóstagjöf.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríum tvíhýdrogenfosfat (E339)

Tvínatríum hýdrogenfosfat (E339)

Natríumklóríð

Vatn fyrir stungulyf

Natríum hýdroxíð (til stillingar á pH) (E524)

Saltsýra (til stillingar á pH) (E507)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C - 8 °C).

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Tryngolza má geyma í upprunalegum umbúðum utan kælis (við hita allt að 30 °C) í allt að 6 vikur. Ef það er ekki notað innan þessara 6 vikna skal því fleygt.

6.5 Gerð íláts og innihald

Stungulyf, lausn 0,8 ml í sprautu úr gleri af gerð I með áfestri nál úr ryðfríu stáli, stífa nálarvörn og sílikónhúðaðan klórbútýl gúmmítappa á stimplinum. Sprautan er sett í einnota stakskammta áfylltan lyfjapenna.

Pakkningastærð með einum áfylltum lyfjapenna.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Stakskammta áfyllta lyfjapennann skal taka úr kæli (2 °C til 8 °C) að minnsta kosti 30 mínútum fyrir notkun til að leyfa honum að ná stofuhita (allt að 30 °C) fyrir inndælingu. Ekki má nota aðrar aðferðir til upphitunar (t.d. heitt vatn eða örbylgjuofn).

Skoða skal lyfið með berum augum áður en það er gefið. Lausnin á að vera tær og litlaus eða gulur vökvi. Eðlilegt er að loftbólur sjáist í lausninni. Ef lausnin er skýjuð eða inniheldur sýnilegar agnir má ekki gefa lyfið heldur á að skila því í apótekið. Ekki má nota lausnina ef hún lítur út fyrir að vera frosin.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1969/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA - STÖK PAKKNING

1. HEITI LYFS

Tryngolza 80 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
olezarsen

2. VIRK(T) EFNI

Hver stakskammta áfylltur lyfjapenni inniheldur 80 mg af olezarseni (sem natríumolezarsen) í 0,8 ml lausn.

3. HJÁLPAEFNI

Natríum tvíhýdrógenfosfat, tvínatríum hýdrógenfosfat, natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra og natríumhýdroxíð. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn.
1 áfylltur lyfjapenni.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einnota.
Til notkunar undir húð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Opnið hér.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2 °C - 8 °C).

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Fyrningardagsetning (við geymslu við hita allt að 30 °C): ____/____/____

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1969/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Tryngolza

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLTUR LYFJAPENNI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Tryngolza 80 mg stungulyf
olezarsen
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,8 ml (1 skammtur)

6. ANNÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Tryngolza 80 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna olezarsen

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tryngolza og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tryngolza
3. Hvernig nota á Tryngolza
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tryngolza
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tryngolza og við hverju það er notað

Tryngolza er lyf sem breytir því hvernig líkaminn brýtur niður fitu (svokallað fitulækkandi lyf). Það inniheldur virka efnið olezarsen.

Það er notað ásamt takmörkunum á mataræði til að hjálpa til við meðferð hjá einstaklingum 18 ára og eldri með arfbundna hækkun fitukirna í blóði (familial chylomicronemia syndrome, FCS). Arfbundin hækkun fitukirna í blóði er sjúkdómur sem erfist og veldur óeðlilega háum gildum fitu sem nefnist þríglýseríðar í blóðinu. Það getur leitt til bólgu í brisinu sem veldur miklum sársauka og viðvarandi skemmdum á brisinu og getur verið lífshættulegt.

Olezarsen verkar með því að hindra myndun sameindarinnar sem hægir á brotthvarfi þríglýseríða. Með því hjálpar það til við að lækka gildi þríglýseríða í blóðinu og getur hjálpað til við að draga úr því að bráð brisbólga eigi sér stað (bólga í brisinu).

Þér verður eingöngu gefið Tryngolza ef erfðagreining hefur staðfest að þú sért með arfbundna hækkun fitukirna í blóði.

Tryngolza er mögulega gefið eftir að þú hefur þegar fengið önnur lyf sem notuð eru til að lækka gildi þríglýseríða í blóðinu og hefur verið á mataræði sem inniheldur litla fitu án þess að það hafi haft mikil áhrif.

2. Áður en byrjað er að nota Tryngolza

Ekki má nota Tryngolza

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir olezarseni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Tryngolza er notað ef þú ert með einhver af eftirfarandi lækisfræðilegum vandamálum:

- Einhver lifrar- eða nýrnvandamál.
- Lítinn blóðflögufjöldi í blóðinu. Blóðflögur eru tegund blóðfrumna sem hlaupa í kekki til að hjálpa til við storknun blóðs.

Ofnæmisviðbrögð

Tryngolza getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum. Hættu að nota Tryngolza og hafðu samband við lækinn samstundis ef þú færð einkenni um alvarleg ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 4).

Börn og unglingar

Ekki nota Tryngolza ef þú ert yngri en 18 ára. Olezarsen hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum yngri en 18 ára og ekki er þekkt hvaða áhrif lyfið hefur á þá.

Notkun annarra lyfja samhliða Tryngolza

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Tryngolza má nota ásamt öðrum fitulækkandi lyfjum, til dæmis statínum og fíbrötum.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ekki er þekkt hvort lyfið getur haft skaðleg áhrif á ófædda barnið. Helst skal forðast notkun Tryngolza á meðgöngu, við grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð. Konur sem geta orðið þungaðar eiga að nota örugga getnaðarvörn.

Ekki er þekkt hvort olezarsen skilst út í brjóstamjólki. Ekki er þekkt hvort lyfið getur haft áhrif á nýbura/ungbarn sem er á brjósti. Láttu lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti eða ætlar að hafa barn á brjósti; lækinn ákveður hvort þú eigir að taka lyfið eða hafa barnið á brjósti með tilliti til þess hvað er best fyrir þig og barnið þitt.

Akstur og notkun véla

Olezarsen hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 80 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Tryngolza

Notið lyfið alltaf eins og lækinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Þú átt að halda áfram á mataræðinu sem inniheldur mjög litla fitu, sem lækinn hefur mælt með, á meðan þú ert á meðferð með Tryngolza.

Ráðlagður skammtur er 80 mg einu sinni í mánuði og gefa skal skammtinn á sama degi í hverjum mánuði.

Tryngolza á að gefa með inndælingu undir húð á maganum (kviðnum), framan á læri eða aftan á upphandleggjunum. Þú eða umönnunaraðili þinn fær þjálfun í notkun Tryngolza samkvæmt notkunarleiðbeiningunum sem finna má aftast í þessum fylgiseðli. Þegar þú gefur þér lyfið með inndælingu sjálf/-ur, getur þú eingöngu gert það undir húð á maganum eða lærunum. Eingöngu heilbrigðisstarfsmaður eða umönnunaraðili má gefa þér inndælingu aftan á upphandlegg.

Hver stakskammta áfylltur lyfjapenni með lyfinu gefur þér skammt sem inniheldur 80 mg í 0,8 ml. Lyfjapennann er eingöngu hægt að nota einu sinni og skal fleygja honum eftir notkun.

Áður en lyfið er notað er mikilvægt að þú lesir, skiljir og fylgir nákvæmlega notkunarleiðbeiningunum sem eru aftast í þessum fylgiseðli.

Ekki nota lyfið ef lausnin virðist frosin, skýjuð eða hún inniheldur agnir. Lausnin á að vera tær og litlaus eða gulur vökvi. Þú gætir sé loftbólur í lausninni, það er eðlilegt.

Ekki má gefa inndælinguna:

- innan 5 cm frá naflanum.
- í húð sem er marin, aum, rauð eða hörð.
- í ör eða skaddaða húð.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú gefur þér of mikið Tryngolza með inndælingu, hafðu þá samband við lækni eða lyfjafræðing, eða farðu á bráðamóttöku sjúkrahúss án tafar, jafnvel þó að þú hafir engin einkenni. Eftirlit verður haft með þér og þú færð stuðningsmeðferð ef þörf er á. Taktu umbúðir lyfsins eða lyfjapennann með þér.

Ef gleymist að nota Tryngolza

Ef skammtur af Tryngolza fellur niður skal gefa næsta skammt með inndælingu eins fljótt og auðið er og halda síðan áfram mánaðarlegum inndælingum eftir það. Ef þú ert með spurningar um tímasetningu skammta hafðu þá samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

Ef hætt er að nota Tryngolza

Ekki hætta að nota Tryngolza nema þú hafir rætt það við lækinn þinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Ef þú færð einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum, hafðu þá tafarlaust samband við lækinn:

- ofnæmisviðbrögð (ofnæmi). Þau gætu verið lífshættuleg. Einkenni ofnæmisviðbragða geta m.a. verið öndunarerfiðleikar, þrenging í koki, þrútnun í andliti, vörum, munni, tungu og/eða koki, roði í húð og hrollur.

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- verkur, eymsli eða stífleiki í liðum (liðverkir)
- roði á inndælingarstað
- uppköst.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- vöðvaverkir
- breyting á húðlit á inndælingarstað
- skjálfti (hrollur)

- verkur á inndælingarstað
- þroti á inndælingarstað.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tryngolza

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og áletruninni á áfyllta lyfjapennanum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C - 8 °C).

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Tryngolza má einnig geyma í upprunalegum umbúðum utan kælis (við hita allt að 30 °C) í allt að 6 vikur. Ef Tryngolza er geymt utan kælis skal skrifa förgunardagsetninguna á ytri öskjuna. Förgunardagsetningin er að hámarki 6 vikum eftir að lyfið er tekið úr kæli og skal skrá hana á þar til gerðan stað fyrir geymslu við hita allt að 30 °C. Ef fyrningardagsetningin á áletruninni á áfyllta lyfjapennanum eða förgunardagsetningin á öskjunni er liðin skal ekki nota áfyllta lyfjapennann heldur fleygja honum.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tryngolza inniheldur

- Virka innihaldsefnið er olezarsen. Hver stakskammta áfylltur lyfjapenni inniheldur 80 mg af olezarseni í 0,8 ml lausn.
- Önnur innihaldsefni eru natríum tvíhýdrógenfosfat (E339), tvínatríum hýdrógenfosfat (E339), natríumklóríð, natríum tvíhýdrogenfosfat (E339), vatn fyrir stungulyf, natríumhýdroxíð (E524), saltsýra (E507) (til stillingar á pH, sjá kafla 2 undir „Natríum“).

Lýsing á útliti Tryngolza og pakkningastærðir

Tryngolza er tært, litlaust eða gult stungulyf, lausn í einnota stakskammta áfylltum lyfjapenna. Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 0,8 ml lausn.

Pakkningastærð með einum áfylltum lyfjapenna.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

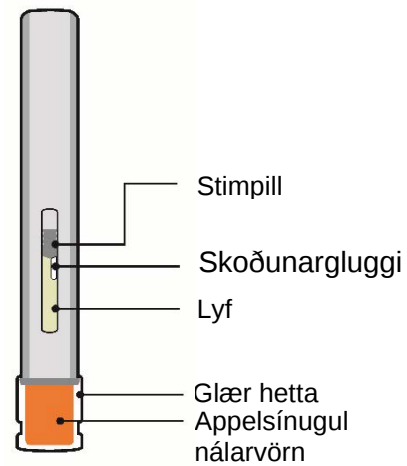
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

NOTKUNARLEIÐBEININGAR

Tryngolza er inndæling sem gefin er undir húð með stakskammta, áfylltum penna sem síðan er fleygt.

Notaðu ekki Tryngolza fyrr en þú hefur fullkominn skilning á ferlinu sem lýst er hér að neðan. Ef þú ert með einhverjar spurningar um hvernig á að nota Tryngolza hafðu þá samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

Stakskammta áfylltur lyfjapenni



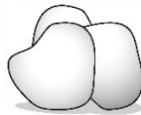
Annað sem til þarf (fylgir ekki með)



Sprittþurrka



Ílát fyrir oddhvassa hluti



Bómullarhnoðri eða grisja



Plástur

Undirbúðu inndælingu Tryngolza

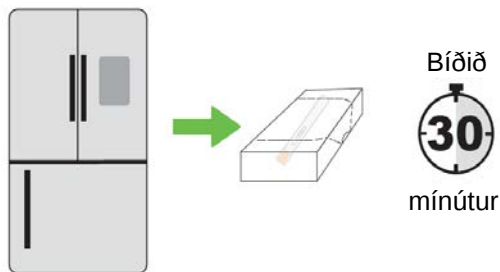
Skref 1 Taktu lyfið úr kælinum

a) Taktu áfyllta lyfjapennann úr kælinum (2 °C – 8 °C).

b) Hafðu áfyllta lyfjapennann áfram í upprunalegu umbúðunum og láttu áfyllta lyfjapennann ná stofuhita (hita allt að 30 °C) í 30 mínútur áður en þú gefur inndælinguna.

Ekki má reyna að flýta fyrir hitunarferlinu með hitagjöfum, svo sem örbylgjuofni eða heitu vatni.

Ef Tryngolza er geymt utan kælis skal skrifa förgunardagsetninguna á ytri öskjuna. Förgunardagsetningin er að hámarki 6 vikum eftir að lyfið er tekið úr kæli og skal skrá hana á þar til gerðan stað fyrir geymslu við hita allt að 30 °C.



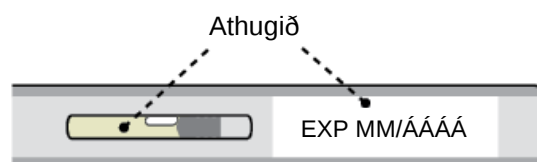
Skref 2 Skoðaðu lyfið

a) Athugaðu fyrningardagsetninguna (EXP). Ekki má nota Tryngolza ef dagsetningin á eftir EXP eða förgunardagsetningin á öskjunni er liðin.

b) Athugaðu lyfið í gegnum skoðunargluggann. Lyfið á að vera tær og litlaus eða gulur vökvi. Engar agnir skulu vera til staðar. Eðlilegt er að loftbólur sjáist í lausninni.

Ekki má nota áfyllta pennann ef:

- glæru hettuna vantar eða hún er ekki á sínum stað.
- fyrningardagsetningin (EXP) eða förgunardagsetningin er liðin.
- lyfið virðist vera frosið eða skýjað, eða agnir eru til staðar.
- áfyllti lyfjapenninn virðist vera skemmdur.



Skref 3 Veldu inndælingarstað

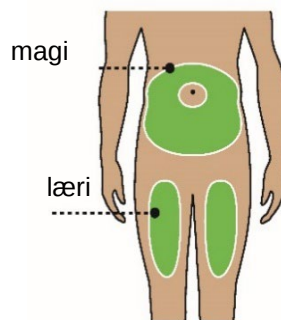
a) Veldu inndælingarstað á maga eða framan á læri.

b) Einungis umönnunaraðilar geta valið aftanverðan upphandlegg.

Ekki má gefa inndælingu:

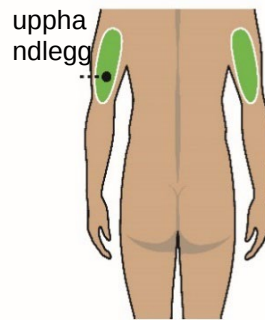
- innan 5 cm frá nafla.
- í húð sem er marín, aum, rauð eða hörð.
- í ör eða skaddaða húð.

Fyrir alla



Fyrir umönnunaraðila eingöngu

aftan á upphandlegg



Skref 4 Þvoðu hendur og hreinsaðu inndælingarstaðinn

a) Þvoðu hendur með vatni og sápu.

b) Hreinsaðu inndælingarstaðinn með því að strjúka í hringi með sprittþurrku. Láttu húðina þorna af sjálfu sér.

Ekki má snerta hreinsuðu húðina fyrir inndælinguna.



Inndæling Tryngolza

Skref 5 Fjarlægðu og fleygðu glæru hettunni

a) Haltu um miðju áfyllta pennans þannig að glæra hettan vísi frá þér.

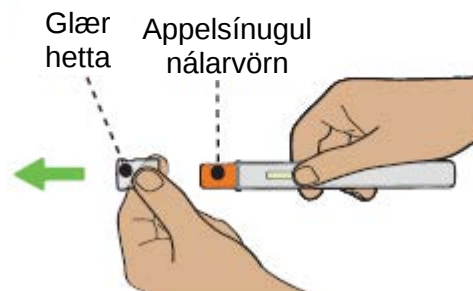
b) Fjarlægðu glæru hettuna af með því að draga hana beint fram af. **Ekki má** snúa henni til að taka hana af. Nálin er inni í appelsínugulu nálarvörninni.

c) Fleygðu glæru hettunni í ruslið eða í ílát fyrir oddhvassa hluti.

Ekki má fjarlægja glæru hettuna fyrr en rétt fyrir inndælinguna.

Ekki má setja hettuna aftur á áfyllta lyfjapennann.

Ekki má þrýsta appelsínugulu nálarvörninni á hönd eða fingur.



Skref 6 Byrjaðu inndælinguna

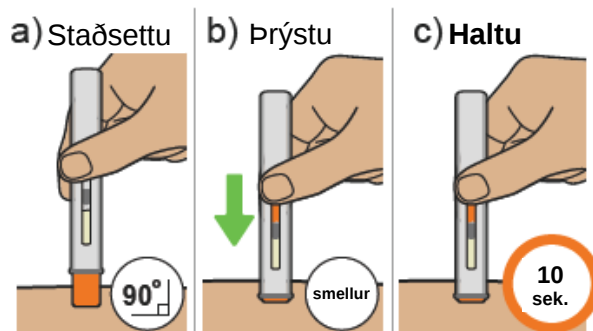
a) Haltu áfyllta pennanum í annarri hendinni. Leggðu appelsínugulu nálarvörnina á húðina undir 90 gráðu horni. Vertu viss um að þú getir séð skoðunargluggann.

b) Þrýstu þétt og haltu áfyllta lyfjapennanum beint að húðinni. Þú munt heyra smell þegar inndælingin hefst.

Þú gætir heyrt annan smell. Það er eðlilegt. Ferlinu er ekki lokið.

c) Haltu áfyllta lyfjapennanum á húðinni í 10 sekúndur til að tryggja að allur skammturinn hafi verið gefinn.

Ekki má færa, snúa eða breyta hallanum á áfyllta lyfjapennanum meðan á inndælingunni stendur.



Skref 7 Ljúktu inndælingunni

a) Athugaðu að appelsínugula stimpilstöngin hafi færst niður og fylli upp í allan skoðunargluggann. Ef appelsínugula stimpilstöngin fyllir ekki upp í allan skoðunargluggann hefur þú ef til vill ekki fengið fullan skammt.

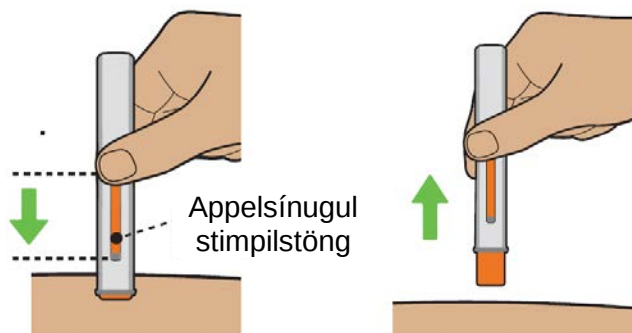
Ef það gerist eða ef þú hefur áhyggjur af einhverju hafðu þá samband við heilbrigðisstarfsmann.

b) Fjarlægðu áfyllta lyfjapennann með því að lyfta honum beint upp. Eftir að hann hefur verið fjarlægður frá húðinni læsist appelsínugula nálarvörnin á sinn stað og hylur nálina.

c) Það gæti sést örlítið blóð eða vökvi þar sem inndælingin var gerð. Það er eðlilegt.

Ef þörf er á skaltu þrýsta bómullarhnoðra eða grisju á svæðið og setja plástur á.

Ekki má nota áfyllta lyfjapennann aftur.



Tryngolza fleygt

Skref 8 Fleygðu áfyllta lyfjapennanum

Settu notaða áfyllta lyfjapennann í ílát fyrir oddhvassa hluti strax eftir notkun.

Ekki má fleygja áfyllta lyfjapennanum í heimilissorp.

Ekki má setja notað ílát fyrir oddhvassa hluti í endurvinnslu.

Ekki má nota áfyllta lyfjapennann eða glæru hettuna aftur.

Ef þú hefur ekki sérstakt ílát fyrir oddhvassa hluti getur þú notað heimilisílát sem:

- er gert úr þykku og sterku plasti,
- er hægt að loka með loki sem er þétt, þolir stungur og kemur í veg fyrir að oddhvassir hlutir falli út,
- stendur upprétt og er stöðugt meðan á notkun stendur,
- lekur ekki, og
- er merkt á viðeigandi hátt til að vara við hættulegum úrgangi í ílátinu.

Þegar ílátið fyrir oddhvassa hluti er næstum fullt, þarftu að fylgja staðbundnum leiðbeiningum um það hvernig á að farga ílátinu á réttan hátt. Það gætu verið staðbundin lög um það hvernig á að farga áfylltum lyfjapennum. Leitaðu ráða í apóteki eða á vefsíðu heilbrigðisyfirvalda (ef hægt er) til að fá nánari upplýsingar um það hvernig á að farga oddhvössum hlutum þar sem þú ert.



VIÐAUKI IV

NIÐURSTAÐA LYFJASTOFNUNAR EVRÓPU UM SAMSVÖRUN OG FRÁVIK

Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:

- **Samsvörun**

Það er álit CHMP að Tryngolza samsvari lyfjum með markaðsleyfi við fátíðum sjúkdómum í skilningi 3. greinar reglugerðar framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 847/2000 eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni.

- **Frávik**

Það er álit CHMP að í samræmi við 8. grein reglugerðar Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 141/2000 og 3. grein reglugerðar framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 847/2000 gildi eftirfarandi frávik í grein 8.3 í reglugerðinni eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni:

umsækjandinn sýnir fram á það í umsókninni að þrátt fyrir að lyfið samsvari Waylivra er það öruggara, hefur meiri verkun eða aðra klínísku yfirburði (skv. skilgreiningu í 3. grein reglugerðar framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 847/2000) við sömu ábendingu.