

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tryngolza 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename vienadoziame užpildytame švirkštiklyje yra 80 mg olezarseno (olezarseno natrio druskos) 0,8 ml tirpalo.

Kiekviename ml yra 100 mg olezarseno (olezarseno natrio druskos).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Skaidrus, bespalvis arba geltonas tirpalas, kurio pH yra maždaug 7,4, o osmolališkumas – maždaug 290 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Tryngolza skirtas suaugusiems pacientams dietai papildyti, gydant genetiškai patvirtintą šeiminės chilomikronemijos sindromą (ŠCHS).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama olezarseno dozė yra 80 mg, suleidžiama po oda vieną kartą per mėnesį.

Praleista dozė

Jeigu praleidžiama dozė, Tryngolza reikia suleisti kiek galima greičiau po praleistos dozės. Toliau reikia vėl pradėti leisti vaistinį preparatą kas mėnesį nuo paskutinės suleistos dozės datos.

Ypatingos populiacijos

Senyvų žmonių populiacija

Pacientams, kuriems yra ≥ 65 metų, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis [aGFG] nuo ≥ 30 iki < 90 ml/min./1,73 m²), dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba kurie serga galutinės stadijos inkstų liga, olezarseno vartojimas neištirtas, todėl šiems pacientams jį reikia skirti tik, jeigu numatoma klinikinė nauda yra didesnė už riziką.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bendrasis bilirubino kiekis $\leq$ viršutinė normos riba [VNR] ir aspartato aminotransferazės [AST] aktyvumas $>$ VNR arba bendrasis bilirubino kiekis $>$ 1-1,5 $\times$ VNR ir bet koks AST aktyvumas), dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra vidutiniuo sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, olezarseno vartojimas neištirtas, todėl šiems pacientams jį reikia skirti tik, jeigu numatoma klinikinė nauda yra didesnė už riziką.

Vaikų populiacija

Šio vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams dar neištirti. Duomenų nėra (žr. 5.1 skyrių).

Vartojimo metodas

Šis vaistinis preparatas skirtas tik leisti po oda. Negalima jo leisti į raumenis.

Kiekvienas užpildytas švirkštiklis skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Pacientai ir (arba) prižiūrintys asmenys turi būti apmokyti ruošti ir leisti šį vaistinį preparatą, vadovaujantis išsamia vartojimo instrukcija, kuri pateikiama pakuotės lapelio pabaigoje.

Šį vaistinį preparatą reikia leisti į pilvą arba priekinę šlaunies dalį. Jeigu injekciją atlieka sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas arba prižiūrintis asmuo, galima leisti ir į užpakalinę žasto dalį. Jo negalima leisti į patinusią, jautrią, paraudusią arba sukietėjusią odą, į randus arba pažeistą odą; reikia vengti leisti srityje aplink bambą.

Kai kurie pacientai po 6 mėnesių gali nereaguoti į gydymą, tokiu atveju gydantis gydytojas turi individualiai apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą olezarsenu.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Tryngolza gydomiems pacientams nustatytos padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant difuzinės eritemos ir šaltkrėčio simptomus) (žr. 4.8 skyrių). Jeigu pasireiškė sunki padidėjusio jautrumo reakcija, reikia nedelsiant nutraukti gydymą Tryngolza ir pradėti atitinkamą gydymą.

Bendra informacija

Vaistinio preparato registracijos metu duomenų apie olezarseno vartojimo saugumą ŠCHS sergantiems pacientams nepakanka. Nors klinikinių tyrimų metu nenustatyta didelės trombocitopenijos, toksinio poveikio kepenims arba inkstams rizikos, šios nepageidaujamos reakcijos pastebėtos vartojant kai kuriuos priešprasmius oligonukleotidus ir negalima visiškai jų atmesti.

Vartojimas pacientams, kuriems nustatytas mažas trombocitų kiekis

Kai kuriems ŠCHS sergantiems pacientams trombocitų skaičius laikui bėgant kinta dėl natūralios ligos eigos ir progresavimo. Duomenų apie olezarseno vartojimą ŠCHS sergantiems pacientams, kuriems nustatytas $< 100\,000/\text{mm}^3$ trombocitų skaičius, nepakanka.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Natris

Šio vaistinio preparato 80 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

In vitro tyrimai rodo, kad olezarsenas nėra nešiklių substratas arba inhibitorius, nesąveikauja su vaistiniais preparatais, kure lengvai jungiasi su plazmos baltymais, ir nėra citochromo P450 (CYP) fermentų inhibitorius arba induktorius. Oligonukleotidų grupės vaistiniai preparatai, įskaitant olezarseną, paprastai nėra CYP fermentų substratai. Todėl nėra tikėtina, kad olezarsenas sukeltų sąveiką, kurią sąlygoja nešikliai, jungimasis su plazmos baltymais arba CYP fermentai, arba kad ši sąveika veiktų olezarseną.

Tryngolza galima vartoti kartu su kitais lipidų kiekį kraujyje mažinančiais vaistiniais preparatais, pvz, statinais ir fibratais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie olezarseno vartojimą nėštumo metu nėra.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu Tryngolza geriau nevartoti, vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Žindymas

Nėra informacijos apie tai, ar olezarseno ir (ar) metabolitų išsiskiria į gydomų moterų pieną, apie olezarseno poveikį naujagimiams ar kūdikiams arba olezarseno poveikį gydomų moterų pieno gamybai (žr. 5.3 skyrių).

Nekonjuguoto priešprasmio oligonukleotido (angl. *antisense oligonucleotide*, ASO), kuris turi tą pačią nukleotidų seką, bet neturi N-acetilgalaktozamino (GalNAc), kiekis pelių piene laktacijos metu buvo labai mažas. Oligonukleotidų grupės vaistiniams preparatams paprastai būdingas mažas biologinis prieinamumas, vartojant per burną. Manoma, kad dėl šio vaistinio preparato mažo biologinio prieinamumo, vartojant per burną, nėra tikėtina, kad maža gydomų moterų piene esanti koncentracija sąlygotų kliniškai reikšmingą koncentraciją žindomiems naujagimiams ar kūdikiams.

Rizikos žindomiems kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti arba susilaikyti nuo gydymo.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie šio vaistinio preparato poveikį žmonių vaisingumui nėra.

Olezarseno nepageidaujamo poveikio pelių vaisingumui nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Olezarsenas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

ŠCHS sergantiems pacientams dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos gydant olezarsenu buvo eritema injekcijos vietoje (17 %), galvos skausmas (16 %), artralgija (15 %) ir vėmimas (10 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau aprašyti saugumo duomenys rodo olezarseno ekspoziciją 89 pacientams, sergantiems ŠCHS, klinikinių tyrimų metu gydytiems bent viena olezarseno doze. Iš jų 77 pacientams buvo taikomas bent 6 mėnesių gydymas ir 65 pacientams buvo taikomas bent 12 mėnesių gydymas. Vidutinė šių pacientų gydymo trukmė buvo 521 diena (intervalas: nuo 28 iki 1 080 dienų).

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA sistemos organų klasę. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 1. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	
Virškinimo trakto sutrikimai	Vėmimas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija	Mialgija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Eritema injekcijos vietoje	Pakitusi injekcijos vietos spalva Šaltkrėtis Skausmas injekcijos vietoje Patinimas injekcijos vietoje

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjęs jautrumas

Vartojant olezarseną nustatytas padidėjęs jautrumas. Klinikinių tyrimų metu 2 pacientams pasireiškė sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant bronchų spazmą, difuzinės eritemos, veido patinimo, dilgėlinės, šaltkrėčio ir mialgijos simptomus). Abiem pacientams šis reiškinys buvo ūminis, jį reikėjo gydyti ir dėl jo gydymas buvo nutrauktas.

Reakcijos injekcijos vietoje

Olezarsenu gydomiems pacientams, sergantiems ŠCHS, pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje. Šios vietinės reakcijos dažniausiai buvo lengvos ir pasireiškė eritema injekcijos vietoje (17 %), pakitusia spalva (9 %), skausmu (6 %) ir patinimu (5 %). Nė vienam pacientui nebuvo nutrauktas gydymas dėl reakcijos injekcijos vietoje. Šie reiškiniai yra savaime praeinantys arba paprastai gali būti gydomi simptominiu gydymu.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju pacientus reikia atidžiai stebėti ir prireikus teikti palaikomąją pagalbą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – lipidus modifikuojantys vaistiniai preparatai, kiti lipidus modifikuojantys vaistiniai preparatai, anatominės terapinės cheminės klasifikacijos (angl. *Anatomical Therapeutic Chemical*) (ATC) kodas – **dar nepriskirtas**

Veikimo mechanizmas

Olezarsenas yra priešprasmis oligonukleotido ir trianteninio N-acetilgalaktozamino (GalNAc3) konjugatas, kuris sukelia *apolipoproteino C3* (apoC-III) informacinės ribonukleino rūgšties (iRNR) irimą, selektyviai prisijungdamas prie savo iRNR, tai sukelia ribonukleazės H1 (RNazės H1) sąlygojamą apoC-III iRNR skilimą. Olezarsenas tinkamai papildo chromosomų 11 pozicijų nuo 116,833,046 iki 116,833,065 sritį, tai atitinka geną apoC-III pagal *homo sapiens* genomo *Ensembl* duomenų bazės 109 versiją (GRCh38 rinkinį). Dėl to specifiskai sumažėja apoC-III baltymo kiekis serume, taigi ir trigliceridų koncentracija kraujyje. Tyrimai rodo, kad apoC-III reguliuoja trigliceridų metabolizmą ir chilomikronų bei kitų daug trigliceridų turinčių lipoproteinų klirensą kepenyse.

Farmakodinaminis poveikis

Olezarseno poveikis lipidų parametrams

Atliekant 3 fazės klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo ŠCHS sergantys pacientai (tyrimą Balance), olezarsenas sumažino apoC-III, trigliceridų (TG), chilomikrono trigliceridų, apolipoproteino B-48 (apoB-48) koncentraciją, bendro cholesterolio kiekį (BC) ir nedidelio tankio lipoproteinų cholesterolio (ne DTL-C) kiekį. Jis taip pat padidino didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL), bendrojo apolipoproteino B (apoB) ir mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-C) kiekį. Vidutinis MTL-C kiekis išliko normos ribose (t. y., < 70 mg/dl) 74 % pacientų.

Širdies elektrofiziologija

Skiriant dozę, 1,5 karto viršijančią didžiausią rekomenduojamą olezarseno dozę, kliniškai reikšmingo koreguoto QT intervalo pailgėjimo nenustatyta.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Olezarseno veiksmingumas ir saugumas buvo tiriamas, atliekant atsitiktinių imčių, daugiacentrį, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą klinikinį tyrimą (tyrimą Balance), kuriame dalyvavo 66 ŠCHS sergantys suaugę pacientai. Pacientai buvo atrinkti ir įtraukti į tyrimą, remiantis dokumentuotais funkcijos praradimo variantais įvairiuose genuose, kurie sukelia visišką arba dalinį lipoproteinų lipazės – fermento, hidrolizuojančio TG, kuriuos daug TG turintys lipoproteinai perneša į laisvasias riebalų rūgštis, – funkcijos sutrikimą. Po ≥ 4 savaičių įvadinio laikotarpio, kurio metu pacientai toliau laikėsi dietos su ≤ 20 g riebalų per dieną, pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo priskirti A (50 mg) arba B (80 mg) kohortai;

kiekvienai kohortai toliau atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 buvo paskirta 53 savaičių gydymo laikotarpį po oda leisti atitinkamai olezarseną arba placebo.

Pagrindiniai įtraukimo į tyrimą kriterijai buvo šie: ŠCHS diagnozė (1 tipo hiperlipoproteinemija), kurią patvirtina dokumentuotas homozigotiškumas, sudėtinis heterozigotiškumas arba dvigubas heterozigotiškumas, vertinant 1 tipo sutrikimą sukeliančių genų mutacijas [tokias kaip lipoproteinų lipazė (LPL), glikozilfosfatidilinozitolį įtvirtintas didelio tankio lipoproteinus jungiantis baltymas 1 (angl. *Glycosylphosphatidylinositol Anchored High Density Lipoprotein Binding Protein 1, GPIHBP1*), apolipoproteinas A5 (APOA5), apolipoproteinas C2 (APOC2), glicerolio-3-fosfato dehidrogenazė 1 (angl. *Glycerol-3-Phosphate Dehydrogenase 1, GPD1*) arba lipazės brendimo faktorius 1 (angl. *Lipase Maturation Factor 1, LMF1*), lemiančias funkcijos praradimą; anksčiau buvęs arba nebuvo pankreatitas. Anksčiau buvęs pankreatitas apibrėžiamas kaip užregistruota ūminio pankreatito diagnozė arba hospitalizavimas dėl stipraus pilvo skausmo, būdingo ūminiam pankreatitui, be kitos diagnozės, per 10 metų iki atrankinės patikros. Pacientų, kuriems nustatytas anksčiau nebuvo pankreatitas, įtraukimas į tyrimą buvo apribotas iki 35 % (t. y., ≤ 21 iš 60 planuotų pacientų).

Pacientų demografinės ir pradinio įvertinimo charakteristikos iš esmės visose 3 gydymo grupėse buvo panašios. Iš viso buvo įtraukti 66 pacientai. Vidutinis amžius buvo 45 metai, 38 (58 %) buvo moterys, 56 (85 %) – baltaodžiai ir 59 (89 %) – ne ispanų arba lotynų amerikiečių etninės kilmės asmenys. 55 (83 %) iš visų 66 pacientų turėjo LPL geno funkcijos praradimo mutaciją, įskaitant 40 (61 %) su homozigotine LPL mutacija, ir 11 (17 %) turėjo kitus priežastinius APOA5, GPIHBP1, LMF1 ir APOC2 genų variantus. Įtraukimo į tyrimą metu cukriniu diabetu sirgo 32 % pacientų 80 mg olezarseno grupėje ir 14 % 50 mg olezarseno grupėje, palyginti su 26 % placebo grupėje. Įtraukimo į tyrimą metu visų gydymo grupių pacientai, kurie buvo įtraukti į tyrimą, buvo gydomi statinais (24 %), omega-3 riebalų rūgštimis (38 %), fibratais (46 %) arba kitais lipidų kiekį mažinančiais vaistinėmis preparatais (9 %). Lipidų kiekį mažinančiais vaistinėmis preparatais gydomi pacientai turėjo išlaikyti stabilias dozes bent 4 savaites iki atrankinės patikros ir išlaikyti stabilias dozes viso tyrimo metu. Taip pat visi pacientai visą tyrimo laiką turėjo laikytis jiems paskirtos dietos. Septyniasdešimt vienam procentui (71 %) visų pacientų per pastaruosius 10 metų anksčiau yra buvęs dokumentuotas ūminis pankreatitas. Vidutinė (standartinis nuokrypis [SN]) TG koncentracija nevalgius pradinio įvertinimo metu buvo 2 629,5 (1 315,45) mg/dl.

Olezarsenas statistiškai reikšmingai sumažino trigliceridų koncentraciją 80 mg grupėje, palyginti su placebo, pagal pirminę veiksmingumo vertinamąją baigtį, kuri apibrėžiama kaip trigliceridų koncentracijos nevalgius procentinis pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 6 mėnesio (23, 25 ir 27 savaičių vidurkis), žr. 2 lentelę toliau. 50 mg olezarseno nėra patvirtintas dozavimo režimas ŠCHS gydyti, išsamesnės analizės nėra pateikiamos.

2.2. Vidutinis pradinio įvertinimo (PI) ir mažiausių kvadratų metodu nustatytas vidutinis procentinis (%) lipidų / lipoproteinų parametru pokytis nuo pradinio įvertinimo pacientams, sergantiems ŠCHS, 6 ir 12 mėn. (tyrimas Balance)

Parametras (mg/dl)	Olezarsenas 80 mg N = 22			Placebas N = 23			Olezarsenas 80 mg ir placebas	
	PI	% pokytis 6 mėn esį	% pokytis 12 mėn esį	PI	% pokytis 6 mėn esį	% pokytis 12 mėn esį	Gydymo skirtumas (95 % PI)	
							6 mėnesį	12 mėnesį
Trigliceridai	2 613,1	-32	-39	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)

Parametras (mg/dl)	Olezarsenas 80 mg N = 22			Placebas N = 23			Olezarsenas 80 mg ir placebas	
	PĮ	% pokytis 6 mėn esį	% pokytis 12 mėn esį	PĮ	% pokytis 6 mėn esį	% pokytis 12 mėn esį	Gydymo skirtumas (95 % PI)	
							6 mėnesį	12 mėnesį
Ne DTL-C	262,9	-19	-28	271,3	+5	+12	-24,2 [†] (-40,5; -7,9)	-39,7 [†] (-63,1; -16,3)

Santrumpos: apoB-48 = apolipoproteinas B-48; apoC-III = apolipoproteinas CIII; ne DTL-C = nedidelio tankio lipoproteinų cholesterolis; N = pacientų skaičius; PI = pasikliautinis intervalas; PĮ = pradinis įvertinimas.

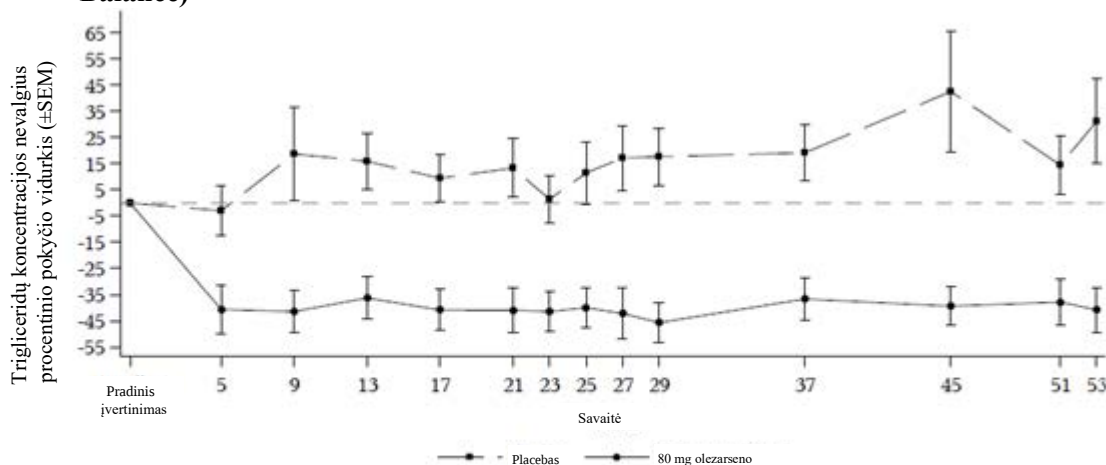
Pastaba: analizių rezultatai buvo paremti kovariacijų analizės modeliu, kuriame gydymas, du atsitiktinių imčių stratifikacijos veiksniai, anksčiau buvęs pankreatitas per 10 metų iki atrakinės patikros (taip ir ne), ankstesnis gydymas nekonjuguotu ASO (taip ir ne) buvo fiksuotas poveikis, o pradinio įvertinimo vertė logaritminėje skalėje buvo kovariatas. Trūkstami duomenys buvo apskaičiuoti, naudojant placebo išplovimo trūkstamų reikšmių priskyrimą. Gydymo skirtumų 95 % PI buvo apskaičiuoti, naudojant patikimą dispersijos įvertį.

* Pasiekta statistinė reikšmė (p vertė < 0,05).

† Pasiekta nominali reikšmė (p vertė < 0,05).

Placebu koreguotas procentinis TG koncentracijos pokytis 12 mėnesių nuo pradinio įvertinimo 80 mg olezarseno gydymoje grupėje buvo nominaliai reikšmingas (2 lentelė). Vartojant 80 mg olezarseno dozę kas 4 savaites, pirmojo vertinimo metu (5 savaitę) nustatytas apoC-III koncentracijos sumažėjimas nevalgius. Procentinis pokytis nuo pradinio įvertinimo, koreguotas placebo, 1, 3, 6 ir 12 mėnesių buvo atitinkamai -57 %, -69 %, -74 % ir -81 %. ApoB-48 ir ne DTL-C koncentracijos sumažėjimas 80 mg olezarseno gydytoje grupėje nustatytas 6 mėnesių ir išliko 12 mėnesių. Vidutinis procentinis (1 pav.) ir absoliutusias (2 pav.) TG koncentracijos pokytis nuo pradinio įvertinimo laiko atžvilgiu parodė nuoseklų mažinantį poveikį 12 mėnesių gydymo laikotarpiu (1 pav.).

1.1. Procentinis trigliceridų koncentracijos pokytis nevalgius laiko atžvilgiu (tyrimas Balance)



Placebas	23	23	21	21	22	22	19	21	19	21	22	20	19	20
80 mg olezarseno	22	21	20	21	20	20	15	19	16	20	18	19	15	17

12 mėnesių gydymo laikotarpiu pankreatito atvejų dažnis pacientams, gydomiems 80 mg olezarseno, buvo mažesnis, palyginti su placebo (1 pacientui nustatytas 1 patvirtinto ūminio pankreatito reiškinys 80 mg olezarseno grupėje, palyginti su 11 reiškiniais, nustatyti 7 pacientams placebo grupėje). Laikas iki pirmojo pankreatito reiškinio buvo ilgesnis 80 mg olezarseno grupėje (357 dienos), palyginti su placebo (9 dienos). Vidutinis pankreatito reiškinio dažnis 100 paciento metų buvo 4,37 reiškinio bendroje olezarseno grupėje (80 mg ir 50 mg grupėje), palyginti su 36,31 reiškinio placebo grupėje. Vidutinis pankreatito reiškinio dažnis santykis bendroje olezarseno grupėje, palyginti su placebo, buvo 0,12 (95 % PI: 0,022; 0,656).

Senyvų žmonių populiacija

Klinikinių tyrimų metu 111 (38 %) pacientų, gydytų olezarsenu, buvo ≥ 65 metų. Saugumo ir veiksmingumo skirtumų tarp šių pacientų ir jaunesnių suaugusių pacientų nenustatyta.

Imunogeniškumas

Tyrimė Balance, kai gydymo trukmė buvo iki 53 savaičių, labai dažnai nustatyti antikūnai prieš vaistinį preparatą (APV) – 18 iš 43 (42 %) pacientų, gydytų olezarsenu, pasireiškė gydymo metu atsirandančių APV. Nenustatyta, kad APV veiktų farmakodinamiką, saugumą arba veiksmingumą, tačiau duomenų nepakanka.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti olezarseno tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant ŠCHS (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Olezarseno farmakokinetinės (FK) savybės buvo vertinamos, po oda suleidus vienkartinės ir kartotinės dozės (vieną kartą per savaitę ir vieną kartą per 4 savaites) sveikiems tiriamiesiems ir kartotinės dozės (vieną kartą per 4 savaites) ŠCHS sergantiems pacientams.

Sveikiems savanoriams po oda suleidus vienkartinės dozės nuo 10 iki 120 mg (t. y., 0,13-1,5 karto didesnės už rekomenduojamą dozę), didžiausia olezarseno koncentracija ($C_{\max}$) ir plotas po kreive (AUC) padidėjo šiek tiek daugiau nei proporcingai dozei.

ŠCHS sergantiems pacientams po 80 mg mėnesinės dozės vartojimo populiacijos $C_{\max}$ ir AUC įverčiai (vidurkis $\pm$ SN) susidarius pusiausvyrinei koncentracijai per dozavimo intervalą (AUC_{τ}) buvo atitinkamai 883 ± 662 ng/ml ir 7440 ± 3880 ng*h/ml. Olezarseno $C_{\max}$ and AUC kaupimosi po kartotinių dozių vartojimo (vieną kartą per 4 savaites) nenustatyta.

Absorbcija

Remiantis populiacijos įverčiais, suleidus po oda, olezarsenas greitai absorbuojamas, didžiausia koncentracija plazmoje pasiekama praėjus maždaug 2 valandoms po dozės vartojimo.

Pasiskirstymas

Tikėtina, kad suleidus po oda olezarsenas daugiausia pasiskirstys kepenyse ir inksto žievėje. Olezarsenas *in vitro* jungiasi su žmogaus plazmos baltymais (> 99 %). Remiantis populiacijos įverčiais, tariamasis centrinis pasiskirstymo tūris yra 91,9 l, tariamasis periferinis pasiskirstymo tūris yra 2 960 l.

Biotransformacija

Olezarsenas nėra CYP metabolizmo substratas, endonukleazės ir egzonukleazės jį metabolizuoja į įvairaus dydžio trumpus oligonukleotidų fragmentus.

Eliminacija

Galutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 4 savaitės.

Vidutinė nepakitusio ASO dalis, per 24 valandas pašalinta su šlapimu, buvo mažesnė nei 1 % suleistos dozės.

Imunogeniškumas

Nustatytas APV dažnis labai priklauso nuo tyrimo jautrumo ir specifiškumo. Tyrimė Balance APV buvimas neveikė olezarseno $C_{\max}$ plazmoje, bet padidino slenkstinę koncentraciją (C_{trough}).

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Oficialių klinikinių tyrimų, kuriuose būtų tiriamas inkstų funkcijos sutrikimo poveikis olezarseno FK, neatlikta. Atliekant populiacijos farmakokinetikos ir farmakodinamikos analizę, remiantis lengvu ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu (aGFG nuo ≥ 30 iki < 90 ml/min./1,73 m²), kliniškai reikšmingų olezarseno farmakokinetikos arba farmakodinamikos skirtumų nenustatyta.

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba kurie serga galutinės stadijos inkstų liga, olezarseno vartojimas neištirtas.

Sutrikusi kepenų funkcija

Oficialių klinikinių tyrimų, kuriuose būtų tiriamas kepenų funkcijos sutrikimo poveikis olezarseno FK, neatlikta. Atliekant populiacijos farmakokinetikos ir farmakodinamikos analizę, remiantis lengvu kepenų funkcijos sutrikimu (bendrasis bilirubino kiekis $\leq$ VNR ir AST $>$ VNR arba bendrasis bilirubino kiekis $> 1-1,5 \times$ VNR ir bet koks AST aktyvumas), kliniškai reikšmingų olezarseno farmakokinetikos arba farmakodinamikos skirtumų nenustatyta.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, olezarseno vartojimas neištirtas.

Amžius, lytis, svoris ir rasė

Remiantis populiacijos farmakokinetikos ir farmakodinamikos analize, kūno svoris (intervalas nuo 45 iki 131 kg), lytis ir rasė neturi kliniškai reikšmingo poveikio olezarseno ekspozicijai arba apoC-III ir trigliceridų koncentracijos sumažėjimui susidarius pusiausvyrinei koncentracijai.

Bendrų farmakokinetikos skirtumų tarp suaugusių ir pagyvenusių pacientų (≥ 65 metų) nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Atliekant nekonjuguotos olezarseno formos – volanesorseno – tyrimus su gyvūnais, turimi duomenys parodė, kad į pieną išsiskiria labai mažas volanesorseno kiekis. Dėl mažo volanesorseno biologinio prieinamumo nėra tikėtina, kad žindant kūdikį ši maža koncentracija piene turėtų sisteminių poveikį.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio divandenilio fosfatas (E339)

Dinatrio vandenilio fosfatas (E339)

Natrio chloridas

Injekcinis vanduo

Natrio hidroksidas (pH koreguoti) (E524)

Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti) (E507)

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Tryngolza galima laikyti gamintojo pakuotėje ne šaldytuve (iki 30 °C temperatūroje) ne ilgiau kaip 6 savaites. Jeigu per 6 savaites vaistinis preparatas nesuvartojamas, jį reikia išmesti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

0,8 ml injekcinio tirpalo I tipo stiklo švirkšte su pritvirtinta nerūdijančio plieno adata, standžiu adatos gaubteliu ir silikonizuoto chlorobutilo elastomero stūmoklio kamščiu. Švirkštas įtaisytas vienkartiniam vienadoziame užpildytame švirkštiklyje.

Pakuotėje yra vienas užpildytas švirkštiklis.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Vienadožį užpildytą švirkštiklį reikia išimti iš šaldytuvo (2 °C – 8 °C) likus ne mažiau kaip 30 minučių iki injekcijos, kad prieš injekciją jis pasiektų kambario temperatūrą (iki 30 °C). Negalima naudoti kitų šildymo metodų (pvz., karšto vandens ar mikrobangų krosnelės).

Prieš vartojimą vaistinį preparatą reikia apžiūrėti. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis arba gelsvas skystis. Normalu, jeigu tirpale matyti oro burbuliukų. Jeigu tirpalas yra drumstas arba jame yra matomų dalelių, vaistinio preparato vartoti negalima, jį reikia grąžinti į vaistinę. Negalima vartoti, jeigu tirpalas atrodo užšalęs.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1969/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ – VIENA PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tryngolza 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
olezarsenas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename vienadoziam užpildytame švirkštiklyje yra 80 mg olezarseno (olezarseno natrio druskos) 0,8 ml tirpalo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio divandenilio fosfatas, dinatrio vandenilio fosfatas, natrio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
1 užpildytas švirkštiklis

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienkartiniam vartojimui
Leisti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Atidaryti čia

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Išmetimo laikas (laikant ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje): ____ / ____ / ____

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1969/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRILIO RAŠTU**

Tryngolza

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTIKLIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Tryngolza 80 mg injekcija
olezarsenas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,8 ml (1 dozė)

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Tryngolza 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje olezarsenas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tryngolza ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tryngolza
3. Kaip vartoti Tryngolza
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tryngolza
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Tryngolza ir kam jis vartojamas

Tryngolza yra vaistas, kuris keičia tai, kaip organizme skaidomi riebalai (lipidų kiekį mažinantis vaistas). Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos olezarseno.

Jis vartojamas kartu su mitybos apribojimais 18 metų ir vyresniems asmenims, kuriems diagnozuotas šeiminis chilomikronemijos sindromas (ŠCHS), gydyti. ŠCHS yra paveldima liga, dėl kurios trigliceridais vadinamų riebalų koncentracija kraujyje padidėja iki nenormaliai didelių rodiklių. Tai gali sukelti kasos uždegimą, kuriam būdingas stiprus skausmas, ilgalaikį kasos pažeidimą ir gali būti pavojinga gyvybei.

Olezarsenas veikia blokuodamas trigliceridų šalinimą lėtinančios molekulės gamybą. Tai padeda sumažinti trigliceridų koncentraciją kraujyje ir gali padėti sumažinti pankreatito (ūminio kasos uždegimo) tikimybę.

Tryngolza Jums bus skiriamas tik, jeigu genetiniai tyrimai patvirtino, kad Jums yra ŠCHS.

Tryngolza galima skirti po to, kai Jums jau buvo skirti kiti vaistai, vartojami trigliceridų koncentracijai kraujyje mažinti, ir toliau laikėtės labai mažo riebalų kiekio dietos, tačiau tai neturėjo reikšmingo poveikio.

2. Kas žinotina prieš vartojant Tryngolza

Tryngolza vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija olezarsenui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Tryngolza, jeigu Jums nustatytas bent vienas iš toliau nurodytų sutrikimų:

- kepenų arba inkstų sutrikimai;
- mažas trombocitų kiekis kraujyje. Trombocitai yra tam tikro tipo kraujo ląstelės, kurios susijungia, kad padėtų kraujui krešėti.

Alerginės reakcijos

Tryngolza gali sukelti sunkių alerginių reakcijų. Jeigu pasireiškė sunkios alerginės reakcijos simptomai, nutraukite Tryngolza vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją (žr. 4 skyrių).

Vaikams ir paaugliams

Tryngolza vartoti draudžiama, jeigu Jums yra mažiau kaip 18 metų. Olezarseno vartojimas jaunesniems kaip 18 metų pacientams neištirtas ir nežinoma, kaip šis vaistas juos veiks.

Kiti vaistai ir Tryngolza

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tryngolza galima vartoti kartu su kitais lipidų kiekį kraujyje mažinančiais vaistais, pvz, statinais ir fibratais.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nežinoma, ar šis vaistas gali pakenkti gimšančiam kūdikiui. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, Tryngolza geriau nevartoti. Pastoti galinčios moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Nežinoma, ar olezarseno išsiskiria į gydomų moterų pieną. Nežinoma, ar šis vaistas gali paveikti žindomą naujagimį / kūdikį. Pasakykite savo gydytojui, jeigu žindote arba planuojate žindyti kūdikį, gydytojas nuspręs, ar turite vartoti šį vaistą arba žindyti kūdikį, atsižvelgdamas į tai, kas geriausia Jums ir Jūsų kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Tryngolza gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Natris

Šio vaisto 80 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Tryngolza

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydymo Tryngolza metu turite toliau laikytis gydytojo rekomenduotos labai mažo riebalų kiekio dietos.

Rekomenduojama dozė yra 80 mg vieną kartą per mėnesį, dozę reikia vartoti kiekvieną mėnesį tą pačią dieną.

Tryngolza reikia leisti po oda pilvo srityje, viršutinės kojų dalies priekinėje srityje arba viršutinės rankų dalies užpakalinėje srityje. Jus arba Jus prižiūrintį asmenį apmokys leisti Tryngolza pagal šio lapelio pabaigoje pateiktą vartojimo instrukciją. Leisdami šį vaistą patys, galite jį leisti tik po pilvo arba viršutinės kojų dalies oda. Leisti vaistą užpakalinėje žasto dalyje gali tik sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas arba prižiūrintis asmuo.

Kiekviename vienadoziam 0,8 ml šio vaisto užpildytame švirkštiklyje yra 80 mg dozė. Švirkštiklį galima naudoti tik vieną kartą, po naudojimo jį reikia išmesti.

Prieš pradėdant vartoti šį vaistą, svarbu perskaityti, suprasti ir atidžiai laikytis šio lapelio pabaigoje pateiktos vartojimo instrukcijos.

Pastebėjus, kad tirpalas atrodo užšalęs, drumstas arba jame yra dalelių, šio vaisto vartoti negalima; tai turi būti skaidrus ir bespalvis arba geltonas skystis. Normalu, jeigu tirpale matyti oro burbuliukų.

Negalima leisti:

- 2 colių (5 cm) atstumu nuo bambos;
- į sumuštą, jautrią, paraudusią arba sukiėtėjusią odą;
- į randus arba pažeistą odą.

Ką daryti pavartojus per didelę Tryngolza dozę

Jeigu suleidote per didelę Tryngolza dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba ligoninės skubiosios pagalbos skyrių, net jeigu nėra simptomų. Jūs būsite stebimi ir prireikus bus teikiama palaikomoji pagalba. Su savimi turėkite vaisto dėžutę arba švirkštiklį.

Pamiršus pavartoti Tryngolza

Jeigu praleidote Tryngolza dozę, kitą dozę vartokite kiek galima greičiau, po to toliau leiskite dozę kas mėnesį. Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl dozavimo grafiko, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Nustojus vartoti Tryngolza

Nenustokite vartoti Tryngolza, nebent aptarėte tai su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

Jeigu pasireiškė toliau nurodytas šalutinis poveikis, nedelsdami kreipkitės į gydytoją:

- alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos. Jos gali būti pavojingos gyvybei. Alerginės reakcijos simptomai gali būti pasunkėjęs kvėpavimas, gerklės perštėjimas, veido, lūpų, burnos, liežuvio ir (arba) gerklės patinimas, odos paraudimas ir šaltkrėtis.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas;
- sąnarių skausmas, maudimas arba sustingimas (artralgija);
- paraudimas (eritema) injekcijos vietoje;
- pykinimas (vėmimas).

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- raumenų skausmas (mialgija);
- pakitusi odos spalva injekcijos vietoje;

- drebulys (šaltkrėtis);
- skausmas injekcijos vietoje;
- patinimas injekcijos vietoje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Tryngolza

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir užpildyto švirkštiklio po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Tryngolza taip pat galima laikyti gamintojo pakuotėje ne šaldytuve (iki 30 °C temperatūroje) ne ilgiau kaip 6 savaites. Jeigu Tryngolza laikomas ne šaldytuve, ant išorinės dėžutės užrašykite išmetimo laiką. Vaistą reikia išmesti praėjus daugiau kaip 6 savaitėms nuo jo išėmimo iš šaldytuvo; šį vaisto išmetimo laiką reikia įrašyti nurodytoje vietoje (laikant ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje). Ant užpildyto švirkštiklio etiketės nurodytam tinkamumo laikui arba ant dėžutės nurodytam išmetimo laikui pasibaigus, užpildyto švirkštiklio naudoti negalima, jį reikia išmesti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Tryngolza sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra olezarsenas. Kiekviename vienadoziame užpildytame švirkštiklyje yra 80 mg olezarseno 0,8 ml tirpalo.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio divandenilio fosfatas (E339), dinatrio vandenilio fosfatas (E339), natrio chloridas, injekcinis vanduo, natrio hidroksidas (E524), vandenilio chlorido rūgštis (E507) (žr. 2 skirsnį, „Natis“).

Tryngolza išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tryngolza yra skaidrus, bespalvis arba geltonas injekcinis tirpalas vienkartiniam vienadoziame užpildytame švirkštiklyje. Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 0,8 ml tirpalo.

Pakuotėje yra vienas užpildytas švirkštiklis.

Registruotojas ir gamintojas

Ionis Ireland Limited

St. James House

72 Adelaide Road, Dublin 2

D02 Y017

Airija

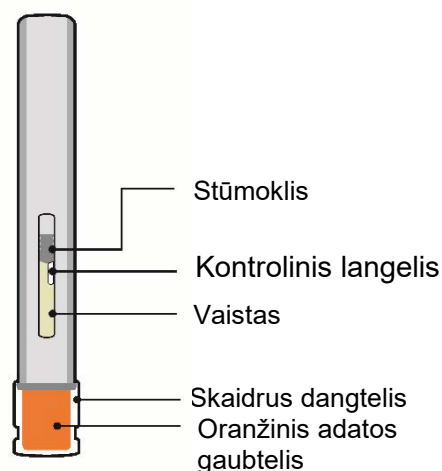
Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<https://www.ema.europa.eu/>.**VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

Tryngolza leidžiamas po oda vienkartinio vienadoziu užpildytu švirkštikliu.

Tryngolza vartoti draudžiama, kol visiškai nesuprasite toliau aprašytos procedūros. Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl Tryngolza vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Vienadozis užpildytas švirkštiklis**Kiti reikmenys (nepateikiami)**

Spiritinė servetėlė



Aštrių atliekų talpyklė



Vatos gumulėlis arba marlės tamponas



Mažas tvarstis

Pasiruoškite leisti Tryngolza

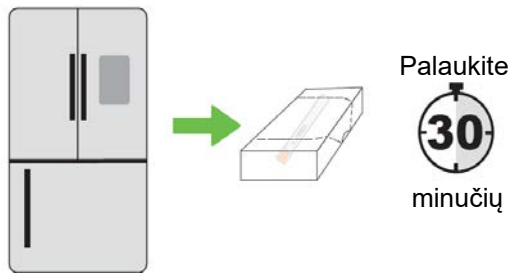
1 žingsnis. Išimkite iš šaldytuvo

a) Išimkite užpildytą švirkštiklį iš šaldytuvo (2 °C – 8 °C).

b) **Laikykite užpildytą švirkštiklį gamintojo dėžutėje;** prieš leisdami vaistą, 30 minučių palaukite, kol užpildytas švirkštiklis pasieks kambario temperatūrą (iki 30 °C).

Nemėginkite pagreitinti šildymo proceso, naudodami kitus šilumos šaltinius, pvz., mikronagų krosnelę arba karštą vandenį.

Jeigu Tryngolza laikomas ne šaldytuve, ant išorinės dėžutės užrašykite išmetimo laiką. Vaistą reikia išmesti praėjus daugiau kaip 6 savaitėms nuo jo išėmimo iš šaldytuvo; šią vaisto išmetimo datą reikia įrašyti nurodytoje vietoje (laikant ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje).



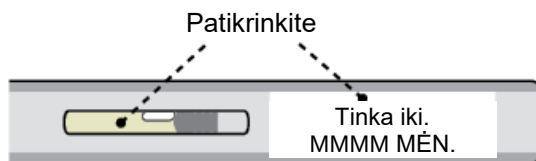
2 žingsnis. Apžiūrėkite vaistą

a) Patikrinkite tinkamumo laiką („Tinka iki“). Ant dėžutės nurodytam „Tinka iki“ laikui arba išmetimo laikui pasibaigus, Tryngolza vartoti negalima.

b) Patikrinkite vaistą per kontrolinį langelį. Vaistas turi būti skaidrus ir bespalvis arba geltonas skystis. Jame neturi būti dalelių. Normalu, jeigu tirpale matyti oro burbuliukų.

Nenaudokite užpildyto švirkštiklio, jeigu:

- nėra skaidraus dangtelio arba jis nėra uždėtas;
- pasibaigė tinkamumo laikas („Tinka iki“) arba išmetimo laikas;
- vaistas atrodo užšalęs, drumstas arba jame yra dalelių;
- užpildytas švirkštiklis atrodo pažeistas.



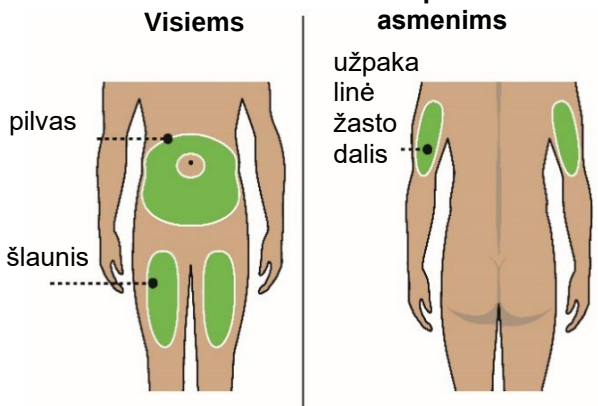
3 žingsnis. Pasirinkite injekcijos vietą

a) Pasirinkite injekcijos vietą ant pilvo arba priekinėje šlaunies dalyje.

b) Tik prižiūrintys asmenys gali pasirinkti leisti užpakalinėje žasto dalyje.

Negalima leisti:

2 colių (5 cm) atstumu nuo bambos;
į sumuštą, jautrią, paraudusią arba suketėjusią odą;
į randus arba pažeistą odą.

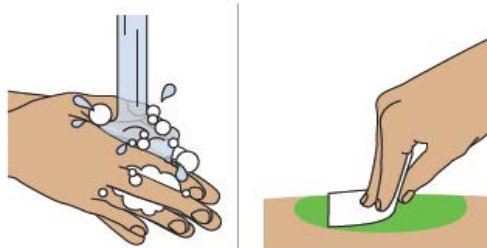


4 žingsnis. Nusiplaukite rankas ir nuvalykite injekcijos vietą

a) Nusiplaukite rankas su vandeniu ir muilu.

b) Spiritine servetėle sukamaisiais judesiais nuvalykite injekcijos vietą. Palaukite, kol oda išdžius.

Prieš leisdami vaistą, **nelieskite** nuvalytos odos.



Tryngolza leidimas

5 žingsnis. Nuimkite ir išmeskite skaidrų dangtelį

a) Laikykite užpildytą švirkštiklį per vidurį, skaidriu dangteliu į save.

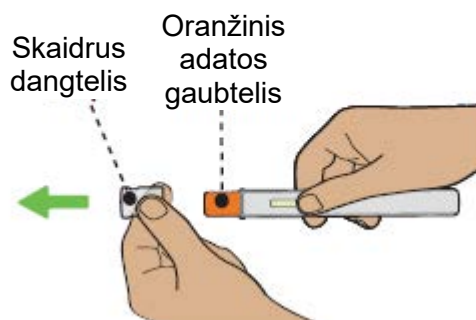
b) Nuimkite skaidrų dangtelį tiesiai jį nutraukdami. **Nesukite** jo. Adata yra oranžiniame adatos gaubtelyje.

c) Išmeskite skaidrų dangtelį į šiukšliadėžę arba aštrių atliekų talpyklę.

Nenuimkite skaidraus dangtelio iki pat injekcijos pradžios.

Neuždenkite užpildyto švirkštiklio dangteliu pakartotinai.

Nespauskite oranžinio adatos gaubtelio prie plaštakos arba piršto.



6 žingsnis. Pradėkite injekciją

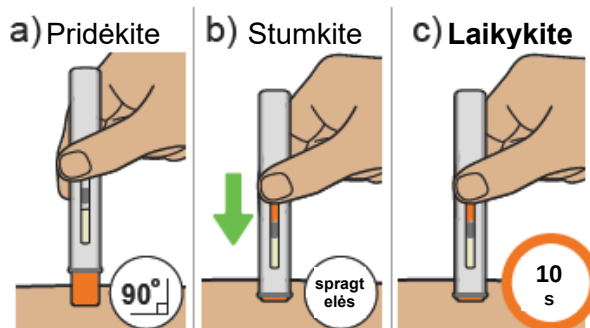
a) Laikykite užpildytą švirkštiklį viena ranka. Pridėkite oranžinį adatos gaubtelį 90-laipsnių kampu prie odos. Įsitikinkite, kad matote kontrolinį langelį.

b) Stipriai prispauskite užpildytą švirkštiklį tiesiai prie odos ir laikykite. Prasidėjus injekcijai, išgirsite spragtelėjimą.

Galite išgirsti antrą spragtelėjimą. Tai yra normalu. Procedūra nėra baigta.

c) Palaikykite užpildytą švirkštiklį prispaudę prie odos 10 sekundžių, kad užtikrintumėte, jog būtų suleista visa dozė.

Injekcijos metu užpildyto švirkštiklio **nejudinkite, nesukite ir nekeiskite jo kampo.**



7 žingsnis. Baikite injekciją

a) Patikrinkite, ar oranžinis stūmoklio strypas nuslinko žemyn ir užpildo visą kontrolinį langelį. Jeigu oranžinis stūmoklio strypas neužpildo viso kontrolinio langelio, gali būti, kad Jums suleista ne visa dozė.

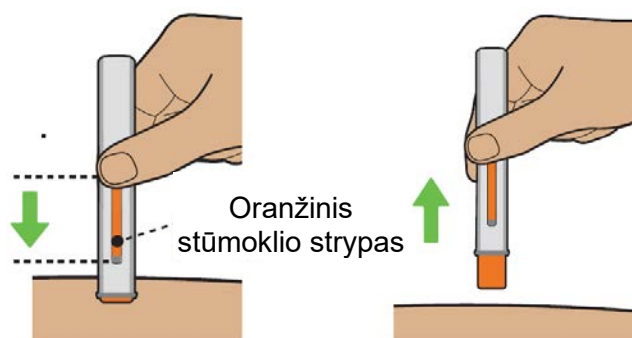
Jeigu taip atsitiktų arba Jums kiltų kitų abejonių, kreipkitės į sveikatos priežiūros paslaugų teikėją.

b) Ištraukite užpildytą švirkštiklį, pakeldami jį tiesiai į viršų. Ištraukus iš odos, oranžinis adatos gaubtelis užsifiksuoja ir uždengia adatą.

c) Injekcijos vietoje gali būti šiek tiek kraujo arba skysčio. Tai yra normalu.

Jeigu reikia, injekcijos vietoje prispauskite vatos gumulėlį arba marlinį tamponą ir uždėkite mažą tvarstį.

Nenaudokite užpildyto švirkštiklio pakartotinai.



Tryngolza išmetimas

8 žingsnis. Išmeskite užpildytą švirkštiklį

Naudotą užpildytą švirkštiklį iš karto po naudojimo išmeskite į aštrių atliekų talpyklę.

Užpildyto švirkštiklio **negalima** išmesti su buitinėmis atliekomis.

Naudotos aštrių atliekų talpyklės **negalima** gražinti perdirbti.

Užpildyto švirkštiklio arba skaidraus dangtelio **negalima** naudoti pakartotinai.

Jeigu neturite aštrių atliekų talpyklės, galite naudoti buitinę talpyklę, kuri:

pagaminta iš tvirto plastiko,
gali būti uždengiama sandariai prigludusiu, nepraduriamu dangčiu, iš jos negali išblyrėti aštrios atliekos,
naudojimo metu būna stačioje ir stabilioje padėtyje,
yra sandari ir
tinkamai paženklinta, kad įspėtų apie talpyklėje esančias pavojingas atliekas.

Kai aštrių atliekų talpyklė bus beveik pilna, turėsite laikytis Jūsų vietinių rekomendacijų, kaip tinkamai išmesti aštrių atliekų talpyklę. Taip pat gali būti taikomi vietiniai įstatymai, reglamentuojantys, kaip reikia išmesti naudotus užpildytus švirkštiklius. Jeigu norite sužinoti daugiau apie tai, kaip Jūsų vietovėje reikia šalinti aštrias atliekas, kreipkitės į vaistininką arba apsilankykite vietinės visuomenės sveikatos priežiūros institucijos interneto svetainėje (jeigu tokia yra).



IV PRIEDAS

EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS IŠVADOS DĖL PANAŠUMO IR NUKRYPIMO

Europos vaistų agentūros išvados dėl

- **Panašumo**

CHMP nusprendė, kad, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole, Tryngolza yra panašus į registruotą (-us) retąjį (-uosius) vaistinį (-ius) preparatą (-us), kaip apibrėžta Komisijos Reglamento (EB) Nr. 847/2000 3 straipsnyje.

- **Nukrypimo**

CHMP nusprendė, kad, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole, remiantis Reglamento (EB) Nr. 141/2000 8 straipsniu, taikytinas šis nukrypimas, apibrėžtas to paties Reglamento 8 straipsnio 3 dalyje:

paraiškoje pareiškėjas įrodė, kad vaistinis preparatas, nors ir panašus į Waylivra, yra saugesnis, veiksmingesnis ar kitaip kliniškai pranašesnis (kaip nurodyta Komisijos Reglamento (EB) Nr. 847/2000 3 straipsnyje) tai pačiai terapinei indikacijai.