

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tryngolza 80 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra vienas devas pildspalvveida pilnšļirce satur 80 mg olezarsēna (*olezarsen*) (olezarsēna nātrija sāls veidā) 0,8 ml šķīduma.

Katrs ml satur 100 mg olezarsēna (olezarsēna nātrija sāls veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām

Dzidrs bezkrāsains vai dzeltens šķīdums ar pH aptuveni 7,4 un osmolalitāti aptuveni 290 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Tryngolza ir paredzēts lietošanai kā papildinājums diētai pieaugušiem pacientiem ģenētiski apstiprināta ģimenes hilomikronēmijas sindroma (*familial chylomicronemia syndrome, FHS*) ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā olezarsēna deva ir 80 mg, ko ievada subkutānas injekcijas veidā vienu reizi mēnesī.

Izlaista deva

Ja deva ir izlaista, Tryngolza jāievada pēc iespējas drīzāk. Dozēšana ar mēneša intervāliem jāatsāk no pēdējās ievadītās devas datuma.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāku cilvēku populācija

Pacientiem ≥ 65 gadu vecumā devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem [aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (aGFĀ) ≥ 30 līdz < 90 ml/min/1,73 m²) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Olezarsēna iedarbība pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai terminālu nieru slimību nav pētīta, un to drīkst lietot šādiem pacientiem tikai tad, ja klīniskais ieguvums atsver iespējamo risku.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns $\leq$ normas augšējā robeža [NAR] un aspartātaamīnotransferāze [ASAT] $>$ NAR vai kopējais bilirubīns $> 1-1,5 \times$ NAR un jebkāds ASAT līmenis) devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Olezarsēna iedarbība pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta, un to drīkst lietot šādiem pacientiem tikai tad, ja klīniskais ieguvums atsver iespējamo risku.

Pediatriskā populācija

Šo zāļu drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Šīs zāles ir paredzētas tikai subkutānai lietošanai. Tās nedrīkst ievadīt intramuskulāri.

Katra pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Pacienti un/vai aprūpētāji jāapmāca, kā ievadīt šīs zāles saskaņā ar visaptverošiem lietošanas norādījumiem, kas sniegti lietošanas instrukcijas beigās.

Šīs zāles jāievada vēderā vai augšstilba priekšpusē. Kā injekcijas vietu var izmantot arī augšdelma aizmuguri, ja injekciju veic veselības aprūpes sniedzējs vai aprūpētājs. Tās nedrīkst injicēt ādā, kurā ir zilumi, kura ir sāpīga, apsārtusi vai cieta, rētās vai bojātā ādā; jāizvairās ievadīt apgabalā ap nabu.

Daži pacienti var nereaģēt uz ārstēšanu pēc 6 mēnešiem; šādā gadījumā olezarsēna lietošanas pārtraukšana individuālos gadījumos jāapsver ārstam, kurš paraksta zāles.

Norādījumus par rīkošanos ar zālēm pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstinātas jutības reakcijas

Pacientiem, kuri ārstēti ar Tryngolza, ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām (tai skaitā difūzas eritēmas un drebuļu simptomiem) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja rodas nopietna paaugstinātas jutības reakcija, Tryngolza lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša terapija.

Vispārīga informācija

Reģistrācijas apliecības izsniegšanas laikā ir pieejami ierobežoti drošības dati par olezarsēna lietošanu pacientiem ar ĢHS. Lai gan klīniskās izstrādes laikā netika konstatēts nopietns trombocitopēnijas, hepatotoksicitātes vai nieru toksicitātes risks, šīs blakusparādības ir novērotas, lietojot dažus antisensa (*antisense*) oligonukleotīdus, un tās nevar pilnībā izslēgt.

Lietošana pacientiem ar zemu trombocītu skaitu

Daži pacienti ar ĢHS ir jutīgi pret trombocītu skaita svārstībām laika gaitā, kas ir daļa no slimības dabiskās gaitas un progresēšanas. Dati par olezarsēna lietošanu pacientiem ar ĢHS, kuriem trombocītu skaits ir $< 100\,000/\text{mm}^3$, ir ierobežoti.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 80 mg devā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

In vitro pētījumi liecina, ka olezarsēns nav transportvielu substrāts vai inhibitors, tam nav mijiedarbība ar zālēm, kas lielā mērā saistās ar plazmas olbaltumvielām, un nav citohroma P450 (CYP) enzīmu inhibitors vai induktors. Oligonukleotīdu terapeitiskie līdzekļi, tai skaitā olezarsēns, nav tipiski CYP enzīmu substrāti. Tāpēc nav sagaidāms, ka olezarsēns izraisīs mijiedarbību vai to ietekmēs mijiedarbība, ko izraisa transportvielas, saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām vai CYP enzīmi.

Tryngolza var lietot kopā ar citām lipīdu līmeni pazeminošām zālēm, piemēram, statīniem un fibrātiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav datu par olezarsēna lietošanu grūtniecības laikā.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Tryngolza lietošanas grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvajā vecumā jālieto efektīva kontracepcija.

Barošana ar krūti

Nav informācijas par olezarsēna/metabolītu ekskrēciju mātes pienā, olezarsēna ietekmi uz ar krūti barotiem jaundzimušajiem/zīdaiņiem vai olezarsēna ietekmi uz piena ražošanu ārstētajām sievietēm (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nekonjugētais antisensa oligonukleotīds (ASO), kuram ir tāda pati nukleotīdu secība, bet kuram trūkst N-acetilgalaktozamīna (GalNAc), bija ļoti zemā līmenī peļu pienā. Zālēm, kuru pamatā ir oligonukleotīdi, parasti ir slikta iekšķīgā biopieejamība. Ņemot vērā šo zāļu slikto iekšķīgo biopieejamību, tiek uzskatīts, ka maz ticams, ka zemais līmenis mātes pienā izraisīs klīniski nozīmīgu līmeni ar krūti barotiem jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Klīniskie dati par šo zāļu ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav pieejami.

Pelēm netika novērota olezarsēna negatīva ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Olezarsēns neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pacienti ar ĢHS visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ārstēšanas laikā ar olezarsēnu bija eritēma injekcijas vietā (17%), galvassāpes (16%), artralģija (15%) un vemšana (10%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk aprakstītie drošuma dati atspoguļo olezarsēna iedarbību 89 pacientiem ar ĢHS klīniskajos pētījumos, kuri saņēma vismaz vienu olezarsēna devu. No tiem 77 pacienti saņēma ārstēšanu vismaz 6 mēnešus un 65 pacienti saņēma ārstēšanu vismaz 12 mēnešus. Vidējais ārstēšanas ilgums šiem pacientiem bija 521 diena (diapazons: no 28 līdz 1080 dienām).

Nevēlamās blakusparādības norādītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai. Nevēlamo blakusparādību biežums definēts izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

1. tabula: Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmas klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Vemšana	
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija	Mialģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Eritēma injekcijas vietā	Krāsas pārmaiņas injekcijas vietā Drebuļi Sāpes injekcijas vietā Pietūkums injekcijas vietā

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Paaugstināta jutība

Olezarsēna lietošanas laikā ir novērota paaugstināta jutība. Klīniskajos pētījumos 2 pacientiem novērotas smagas paaugstinātas jutības reakcijas (tostarp bronhospazmu, difūzas eritēmas, sejas pietūkuma, nātrenes, drebuļu un mialģijas simptomi). Abiem pacientiem šis notikums bija akūts, tam bija nepieciešama ārstēšana, un rezultātā ārstēšana tika pārtraukta.

Reakcijas injekcijas vietā

Reakcijas injekcijas vietā radās ar olezarsēnu ārstētiem pacientiem ar ĢHS. Šīs lokālās reakcijas lielākoties bija vieglas un sastāvēja no eritēmas injekcijas vietā (17%), krāsas maiņas (9%), sāpēm (6%) un pietūkuma (5%). Šie notikumi ir vai nu ar pašizzūdošu gaitu, vai arī tos parasti var kontrolēt ar simptomātisku ārstēšanu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

iebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jānovēro un pēc vajadzības jāizmanto uzturoša terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: seruma lipīdus modificējošie līdzekļi, citi seruma lipīdus modificējošie līdzekļi, anatomiski terapeitiski ķīmiskais (ATĶ) kods: [vēl nav piešķirts](#)

Darbības mehānisms

Olezarsēns ir antisensa oligonukleotīda triantenāra N-acetilgalaktozamīna (GalNAc3) konjugāts, kas izraisa *apolipoproteīna C3* (apoC-III) matricējošās ribonukleīnskābes (mRNS) degradāciju, selektīvi piesaistoties mRNS, kā rezultātā notiek ribonukleāzes H1 (RNāzes H1) mediēta apoC-III mRNS sašķelšana. Olezarsēns ir absolūti komplementārs 11. hromosomas pozīcijām 116,833,046 līdz 116,833,065, kas atbilst apoC-III gēnam saskaņā ar *Homo sapiens* genoma Ensembl versiju 109 (GRCh38 versiju). Tas specifiski samazina apoC-III proteīna daudzumu serumā un izraisa triglicerīdu līmeņa pazemināšanos plazmā. Pētījumi liecina, ka apoC-III regulē gan triglicerīdu metabolismu, gan hilomikronu un citu ar triglicerīdiem bagātu lipoproteīnu klīrensu aknās.

Farmakodinamiskā iedarbība

Olezarsēna ietekme uz lipīdu rādītājiem

3. fāzes klīniskajā pētījumā pacientiem ar ĢHS (pētījums Balance) olezarsēna lietošana samazināja apoC-III, triglicerīdu (TG), hilomikronu triglicerīdu, apolipoproteīna B-48 (apoB-48), kopējā holesterīna (KH) un neaugsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ne-ABLH) līmeni. Turklāt pacientiem novēroja augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ABLH), kopējā apolipoproteīna B (apoB) un zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ZBLH) līmeņa paaugstināšanos. Vidējais ZBLH līmenis saglabājās normas robežās (t.i., < 70 mg/dl) 74% pacientu.

Sirds elektrofizioloģija

Lietojot zāļu devu, kas 1,5 reizes pārsniedz maksimālo ieteicamo olezarsēna devu, netika novērota klīniski nozīmīga korigētā QT intervāla pagarināšanās.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Olezarsēna efektivitāti un drošumu izvērtēja randomizētā, daudzcentru, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā (pētījumā Balance), kurā piedalījās 66 pieaugušie pacienti ar ĢHS. Pacienti piedalījās atlasē un tika iekļauti pētījumā, pamatojoties uz dokumentētiem dažādiem gēnu variantiem, kas saistīti ar funkcijas zudumu un pilnīgu vai daļēju tā enzīma lipoproteīnu lipāzes funkcijas deficītu, kas hidrolizē ar TG bagātu lipoproteīnu transportētos TG par brīvām taukskābēm. Pēc ≥ 4 nedēļas ilga ievadperioda, kura laikā pacienti turpināja ievērot diētu ar ≤ 20 g tauku uzturā dienā, pacientus pēc nejaušības principa attiecībā 1:1 iekļāva A kohortā (50 mg) vai B kohortā (80 mg) un pacienti katrā kohortā pēc nejaušības principa attiecībā 2:1 sāka saņemt olezarsēnu vai placebo subkutānas injekcijas veidā 53 nedēļu ārstēšanas periodā.

Galvenie iekļaušanas kritēriji pētījumā bija: apstiprināta ĢHS diagnoze ar dokumentētu homozigotu, saliktu heterozigotu vai dubultu heterozigotu mutāciju 1. tipa funkcijas zudumu mutāciju izraisošajos gēnos [piemēram, lipoproteīnu lipāzē (LPL), ar glikozilfosfatidilinozitolu saistītā augsta blīvuma lipoproteīnu saistošajā proteīnā 1 (*Glycosylphosphatidylinositol Anchored High Density Lipoprotein Binding Protein 1*, GPIHBP1), apolipoproteīnā A5 (APOA5), apolipoproteīnā C2 (APOC2), glicerīna-

3-fosfāta dehidrogenāzē 1 (GPD1) vai lipāzes nobriešanas faktorā 1 (*Lipase Maturation Factor 1*, LMF1)]; un pankreatīta esamība vai neesamība anamnēzē. Pankreatīts anamnēzē ir definēts kā dokumentēts akūts pankreatīts vai hospitalizācija saistībā ar spēcīgām sāpēm vēderā, kas atbilst akūtam pankreatītam bez alternatīvas diagnozes, 10 gadu periodā pirms atlasas. Pacientu bez pankreatīta anamnēzē iesaistīšana bija ierobežota līdz 35% (t.i., ≤ 21 no 60 plānotajiem pacientiem).

Pacientu demogrāfiskie un sākotnējie slimību raksturojošie rādītāji visumā bija salīdzināmi starp 3 ārstēšanas grupām. Kopumā 66 pacientus iekļāva dalībai pētījumā. Pacientu vidējais vecums bija 45 gadi, 38 (58%) bija sievietes, 56 (85%) pacienti piederēja baltajai rasei, un 59 (89%) pacientiem nebija spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes. No 66 pacientiem 55 (83%) bija konstatēta ar funkcijas zudumu saistīta mutācija LPL gēnā, ieskaitot 40 (61%) ar homozigotu LPL mutāciju, un 11 (17%) bija konstatētas citas mutācijas *APOA5*, *GPIHBP1*, *LMF1* un *APOC2* gēnos. Pacientu īpatsvars ar diabētu iekļaušanas brīdī bija 32% olezarsēna 80 mg devas grupā un 14% olezarsēna 50 mg devas grupā salīdzinājumā ar 26% placebo grupā. Visās ārstēšanas grupās iekļautie pacienti pētījuma sākumā lietoja statīnus (24%), omega-3 taukskābes (38%), fibrātus (46%) vai citas lipīdu līmeni pazeminošas zāles (9%). Pacientiem, kuri saņēma lipīdu līmeni pazeminošas zāles, bija nepieciešams uzturēt stabilu devu vismaz 4 nedēļas pirms atlasas un turpināt saņemt stabilu terapiju pētījuma laikā. Turklāt visiem pacientiem vajadzēja ievērot norādīto diētu visā pētījuma periodā. Septiņdesmit vienam procentam (71%) pacientu anamnēzē bija dokumentēts akūts pankreatīts iepriekšējo 10 gadu laikā. Vidējais (standartnovirze [SN]) TG līmenis tukšā dūšā sākumstāvoklī bija 2629,5 (1315,45) mg/dl.

Olezarsēns izraisīja statistiski nozīmīgu triglicerīdu līmeņa pazemināšanos 80 mg devas grupā salīdzinājumā ar placebo, vērtējot primāro efektivitātes mērķa kritēriju, kas definēts kā procentuālās triglicerīdu līmeņa izmaiņas tukšā dūšā no sākumstāvokļa līdz 6. mēnesim (vidējā vērtība 23., 25. un 27. nedēļā), skatīt 2. tabulu zemāk. Olezarsēna 50 mg deva nav apstiprināta ĢHS ārstēšanai, un sīkāka analīze nav sniegta.

2. tabula: Vidējās lipīdu/ lipoproteīnu rādītāju sākumstāvokļa (SS) vērtības un vidējās procentuālās (%) izmaiņas no sākumstāvokļa pēc mazāko kvadrātu metodes pacientiem ar ĢHS 6. un 12. mēnesī (pētījums Balance)

Rādītājs (mg/dl)	Olezarsēns 80 mg N = 22			Placebo N = 23			Olezarsēns 80 mg pret placebo	
	SS	% izmaiņas 6. mēnesī	% izmaiņas 12. mēnesī	SS	% izmaiņas 6. mēnesī	% izmaiņas 12. mēnesī	Ārstēšanas atšķirība (95% TI)	
							6. mēnesī	12. mēnesī
Triglicerīdi	2613,1	-32	-39	2595,7	+12	+21	-43,5* (-69,1; -17,9)	-59,4† (-90,7; -28,1)
ApoC-III	27,5	-66	-64	27,7	+8	+17	-73,7† (-94,6; -52,8)	-81,3† (-104,7; -57,9)
ApoB-48	11,6	-59	-79	14,2	+25	-4	-84,0† (-137,0; -31,0)	-75,6 (-153,2; +1,9)
Ne-ABL-H	262,9	-19	-28	271,3	+5	+12	-24,2† (-40,5; -7,9)	-39,7† (-63,1; -16,3)

Saīsinājumi: apoB-48 = apolipoproteīns B-48; apoC-III = apolipoproteīns CIII; ne-ABLH = neaugsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns; N = pacientu skaits; TI = ticamības intervāls; SS = sākumstāvoklis.

Piezīme. Analīzes rezultātu pamatā bija ārstēšanas kovariācijas modeļa analīze, kurā par fiksēto iedarbību uzskatīja divus randomizācijas stratifikācijas faktorus, pankreatītu anamnēzē 10 gadu periodā pirms atlasas (“jā” vai “nē”) un iepriekšēju ārstēšanu ar nekonjugētu antisensa oligonukleotīdu jeb ASO (“jā” vai “nē”), un kovariāts bija logaritmiski transformētā sākumstāvokļa vērtība. Trūkstošie dati tika aizvietoti, izmantojot imputācijas metodi placebo izskalošanas periodam. Ārstēšanas atšķirības 95% TI tika aprēķināts, izmantojot robusto dispersijas novērtējumu.

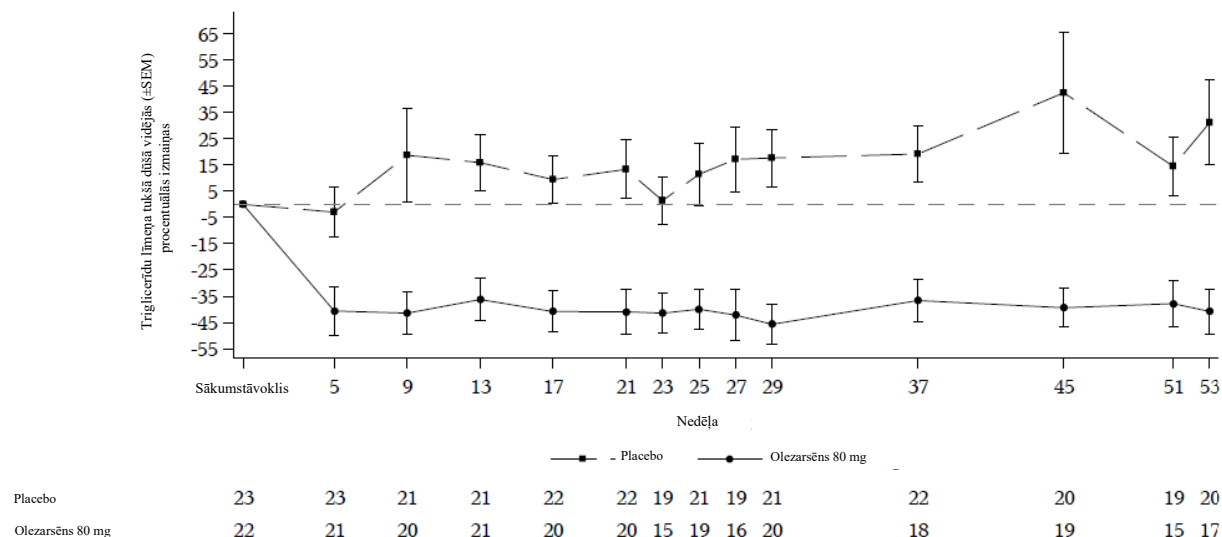
* Sasniegts statistiskais nozīmīgums (p vērtība < 0,05).

† Sasniegts nominālais nozīmīgums (p vērtība < 0,05).

Placebo koriģētās TG procentuālās izmaiņas 12. mēnesī salīdzinājumā ar sākumstāvokli olezarsēna 80 mg devas grupā bija nomināli nozīmīgas (2. tabula). Pēc olezarsēna 80 mg devas lietošanas ik pēc

4 nedēļām pirmajā novērtējumā (5. nedēļa) konstatēja apoC-III līmeņa pazemināšanos tukšā dūšā. Placebo koriģētās procentuālās izmaiņas 1., 3., 6. un 12. mēnesī salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija attiecīgi -57%, -69%, -74% un -81%. ApoB-48 un ne-ABLH līmeņa pazemināšanās olezarsēna 80 mg devas lietotāju grupā novēroja 6. mēnesī, un tās saglabājās 12. mēnesī. TG līmeņa vidējās procentuālās izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli liecināja par pastāvīgu zāļu iedarbību 12 mēnešu ārstēšanas periodā (1. attēls).

1. attēls. Triglicerīdu līmeņa tukšā dūšā procentuālās izmaiņas laika gaitā (pētījums Balance)



Divpadsmit mēnešu ārstēšanas periodā skaitliskais pankreatīta sastopamības biežums ar olezarsēna 80 mg devu ārstētiem pacientiem bija mazāks salīdzinājumā ar placebo grupu (1 pacientam ziņots par 1 apstiprinātu akūta pankreatīta notikumu olezarsēna 80 mg devas grupā salīdzinājumā ar 11 gadījumiem 7 pacientiem placebo grupā). Laiks līdz pirmajam pankreatīta gadījumam olezarsēna 80 mg grupā bija ilgāks (357 dienas), salīdzinot ar placebo grupu (9 dienas). Vidējais pankreatīta gadījumu biežums uz 100 pacientgadiem bija 4,37 kopējā olezarsēna lietotāju grupā (80 mg un 50 mg grupā) salīdzinājumā ar 36,31 placebo lietotāju grupā. Vidējā pankreatīta gadījumu biežuma attiecība, vērtējot kopējo olezarsēna lietotāju grupu un placebo grupu, bija 0,12 (95% TI: 0,022; 0,656).

Gados vecāku cilvēku populācija

Klīniskajos pētījumos 111 (38%) ar olezarsēnu ārstētie pacienti bija ≥ 65 gadus veci. Starp šiem pacientiem un gados jaunākiem pieaugušiem pacientiem netika novērotas vispārējas drošuma vai efektivitātes atšķirības.

Imūngenitāte

Pētījumā Balance, kurā ārstēšana ilga līdz 53 nedēļām, antivielas pret zālēm (*anti-drug antibodies*, ADA) konstatēja ļoti bieži, un 18 no 43 (42%) ar olezarsēnu ārstētajiem pacientiem attīstījās ar ārstēšanu saistītas ADA. Netika novērota ADA ietekme uz zāļu farmakodinamiku, drošumu vai efektivitāti; tomēr dati ir ierobežoti.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus olezarsēna vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās ĢHS ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Olezarsēna farmakokinētiskās (FK) īpašības tika pētītas pēc subkutānas vienreizējas un vairāku devu ievades (vienu reizi nedēļā un ik pēc 4 nedēļām) veseliem brīvprātīgajiem un pēc vairāku devu ievades (ik pēc 4 nedēļām) pacientiem ar ĢHS.

Olezarsēna maksimālā koncentrācija ($C_{\max}$) un laukums zem līknes (AUC) veseliem brīvprātīgajiem liecināja par nedaudz lielāku nekā devai proporcionālu palielināšanos pēc vienreizējas subkutānas 10 līdz 120 mg ievadīšanas (t.i., deva $0,13-1,5 \times$ ieteicamā deva).

Pamatojoties uz populācijas aprēķiniem (vidējais $\pm$ SN), $C_{\max}$ līdzsvara stāvoklī un AUC dozēšanas intervāla ietvaros (AUC_{τ}) bija attiecīgi 883 ± 662 ng/ml un 7440 ± 3880 ng*h/ml pēc zāļu 80 mg devas ievadīšanas reizi mēnesī pacientiem ar ĢHS. Pēc atkārtotām devām (ik pēc 4 nedēļām) netika novērota $C_{\max}$ un AUC akumulācija.

Uzsūkšanās

Pamatojoties uz populācijas aprēķiniem, olezarsēns pēc subkutānas ievadīšanas strauji uzsūcas un laiks līdz maksimālajai koncentrācijai plazmā ir aptuveni 2 stundas pēc devas.

Izkliede

Pēc subkutānas ievadīšanas olezarsēnam paredzama izkliede galvenokārt aknās un nieru garozā. *In vitro* pētījumos olezarsēns saistās ar cilvēka plazmas proteīniem ($> 99\%$). Pamatojoties uz populācijas aprēķiniem, šķietamais centrālās izklijes tilpums ir 91,9 l un šķietamais perifērās izklijes tilpums ir 2960 l.

Biotransformācija

Olezarsēns nav CYP enzīmu metabolisma substrāts, un tā metabolizēšanās notiek ar endonukleāžu un eksonukleāžu starpniecību, veidojot dažāda lieluma īsākus oligonukleotīdu fragmentus.

Eliminācija

Terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 4 nedēļas. Vidējais ASO daudzums, kas izdalījās urīnā neizmainītā veidā, veidoja mazāk par 1% no devas 24 stundu laikā pēc ievadīšanas.

Imūngenitāte

Novērotais ADA sastopamības biežums ir lielā mērā atkarīgs no testa jutības un specifiskuma. Pētījumā Balance ADA klātbūtne neietekmēja olezarsēna $C_{\max}$ plazmā, bet palielināja minimālo koncentrāciju (C_{trough}).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Oficiāli klīniskie pētījumi par nieru darbības traucējumu ietekmi uz olezarsēna FK nav veikti. Populācijas farmakokinētikas un farmakodinamikas analīze nelielā mērā neietekmē par klīniski nozīmīgām olezarsēna farmakokinētikas vai farmakodinamikas atšķirībām vieglu un vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā ($aGF\bar{A} \geq 30$ līdz < 90 ml/min/ $1,73$ m²).

Olezarsēna ietekme pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai terminālu nieru slimību nav pētīta.

Aknu darbības traucējumi

Oficiāli klīniskie pētījumi par aknu darbības traucējumu ietekmi uz olezarsēna FK nav veikti. Populācijas farmakokinētikas un farmakodinamikas analīze neliecina par klīniski nozīmīgām olezarsēna farmakokinētikas vai farmakodinamikas atšķirībām vieglu darbības traucējumu gadījumā (kopējais bilirubīns $\leq$ NAR un ASAT $>$ NAR; vai kopējais bilirubīns $> 1-1,5 \times$ NAR un jebkāds ASAT līmenis).

Olezarsēna ietekme pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta.

Vecums, dzimums, ķermeņa masa un rase

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas un farmakodinamikas analīzi, ķermeņa masai (diapazonā no 45 līdz 131 kg), dzimumam un rasei nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz olezarsēna iedarbību vai apoC-III un triglicerīdu līmeņa pazemināšanos līdzsvara stāvoklī.

Starp pieaugušajiem pacientiem un gados vecākiem pacientiem (vecums ≥ 65 gadi) netika novērotas vispārējas farmakokinētikas atšķirības.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Pētījumos ar dzīvniekiem pieejamie dati par volanesorsenu, olezarsēna nekonjugēto formu, liecina par volanesorsena izdalīšanos pienā ļoti nelielā daudzumā. Ņemot vērā volanesorsena zemo biopieejamību pēc iekšķīgas lietošanas, ir maz ticams, ka zāļu niecīgā koncentrācija pienā varētu izraisīt sistēmisku iedarbību pēc zīdīšanas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs dihidrogēnfosfāts (E339)

Nātrijs hidrogēnfosfāts (E339)

Nātrijs hlorīds

Ūdens injekcijām

Nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai) (E524)

Sālsskābe (pH pielāgošanai) (E507)

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Tryngolza var uzglabāt oriģinālajā iepakojumā ārpus ledusskapja (līdz 30 °C) līdz 6 nedēļām. Ja tas netiek izmantots 6 nedēļu laikā, tas ir jāiznīcina.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,8 ml šķīduma injekcijām I klases stikla šļircē ar nerūsējošā tērauda adatu, cietu adatas aizsargu un silikonizētu hlorbutila elastomēra virzuļa aizbāzni. Šļirce ir iemontēta vienreiz lietojamā vienas devas pildspalvveida pilnšļircē.

Iepakojuma lielums ir viena pildspalvveida pilnšļirce.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Vienas devas pildspalvveida pilnšļirce ir jāizņem no ledusskapja (2 °C līdz 8 °C) vismaz 30 minūtes pirms lietošanas, lai tā pirms injekcijas sasniegtu istabas temperatūru (līdz 30 °C). Citas sasildīšanas metodes (piemēram, karstu ūdeni vai mikroviļņu krāsniņu) nedrīkst izmantot.

Zāles pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda. Šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam šķīdumam. Tas ir normāli, ja šķīdumā redzami gaisa burbulīši. Ja šķīdums ir duļķains vai tajā ir redzamas daļiņas, saturu nedrīkst injicēt un zāles jānodod atpakaļ aptiekā. Nelietot, ja šķīdums izskatās sasalis.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1969/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE – ATSEVIŠKS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tryngolza 80 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
olezarsen

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra vienas devas pildspalvveida pilnšļirce satur 80 mg olezarsēna (olezarsēna nātrija sāls veidā) 0,8 ml šķīduma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija dihidrogēnfosfāts, nātrija hidrogēnfosfāts, nātrija hlorīds, ūdens injekcijām, sālskābe un nātrija hidroksīds. **Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
1 pildspalvveida pilnšļirce

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vienreizējai lietošanai
Subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Atvērt šeit

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Izmešanas datums (uzglabāšanai līdz 30 °C temperatūrā): ____/____/____

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1969/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Tryngolza

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKOD

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tryngolza 80 mg injekcija
olezarsen
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,8 ml (1 deva)

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Tryngolza 80 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē *olezarsen*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Tryngolza un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tryngolza lietošanas
3. Kā lietot Tryngolza
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tryngolza
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Tryngolza un kādam nolūkam to lieto

Tryngolza ir zāles, kas maina tauku sadalīšanās veidu organismā (lipīdu līmeni pazeminošas zāles). Tās satur aktīvo vielu olezarsēnu.

To lieto kopā ar diētas ierobežojumiem, lai ārstētu cilvēkus no 18 gadu vecuma ar ģimenes hilomikronēmijas sindromu (ĢHS). ĢHS ir iedzimta slimība, kas izraisa patoloģiski augstu tauku (kurus sauc par triglicerīdiem) līmeni. Tas var izraisīt aizkuņģa dziedzera iekaisumu, izraisot stipras sāpes, ilgstošus aizkuņģa dziedzera bojājumus un var būt dzīvībai bīstams.

Olezarsēns darbojas, bloķējot triglicerīdu izvadīšanu palēninošās molekulas ražošanu. Tādējādi tas palīdz pazemināt triglicerīdu līmeni asinīs un var palīdzēt mazināt akūta pankreatīta (aizkuņģa dziedzera iekaisuma) rašanās iespēju.

Tryngolza Jums ievadīs tikai tad, ja Jums būs ģenētiski apstiprināta ĢHS.

Tryngolza var ievadīt pēc tam, kad esat jau saņēmis citas zāles triglicerīdu līmeņa pazemināšanai asinīs, un esat ievērojuši zema tauku satura diētu, bet tam nav bijusi īpaša ietekme.

2. Kas Jums jāzina pirms Tryngolza lietošanas

Nelietojiet Tryngolza šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret olezarsēnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Tryngolza lietošanas pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jums ir jebkura no tālāk norādītajām problēmām:

- jebkuras aknu vai nieru problēmas;
- zems trombocītu līmenis Jūsu asinīs. Trombocīti ir asins šūnu veids, kas palīdzētu asinīm sarecēt.

Alerģiskas reakcijas

Tryngolza var izraisīt nopietnas alerģiskas reakcijas. Pārtrauciet Tryngolza lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas nopietnas alerģiskas reakcijas simptomi (skatīt 4. punktu).

Bērni un pusaudži

Nelietojiet Tryngolza, ja esat jaunāks par 18 gadiem. Olezarsēns nav pētīts pacientiem, kuri ir jaunāki par 18 gadiem, un nav zināms, kā šīs zāles viņus ietekmēs.

Citas zāles un Tryngolza

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tryngolza var lietot kopā ar citām lipīdu līmeni pazeminošām zālēm, piemēram, statīniem un fibrātiem.

Grūtniecība un barošana

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Nav zināms, vai šīs zāles var kaitēt nedzimušam bērnam. Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, vēlamies izvairīties no Tryngolza lietošanas. Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, jālieto efektīva kontracepcija.

Nav zināms, vai olezarsēns izdalās krūts pienā. Nav zināms, vai šīs zāles var ietekmēt ar krūti barotu jaundzimušo/zīdaiņi. Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt; ārsts izlems, vai Jums jālieto šīs zāles vai jābaro bērns ar krūti, ņemot vērā to, kas ir labāk Jums un Jūsu bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Tryngolza neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 80 mg devā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Tryngolza

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teicis(-kusi). Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Ārstējoties ar Tryngolza, Jums jāturpina lietot ārsta parakstītā ļoti zema tauku satura diēta.

Ieteicamā deva ir 80 mg vienu reizi mēnesī; deva jāievada katru mēnesi vienā un tajā pašā dienā.

Tryngolza jāinjicē zem ādas (subkutāna ievadīšana) vēdera apvidū, augšstilbu priekšpusē vai augšdelmu aizmugurējā daļā. Jūs vai jūsu aprūpētājs tiks apmācīts, kā lietot Tryngolza saskaņā ar šīs instrukcijas beigās sniegtajiem lietošanas norādījumiem. Injicējot šīs zāles sev, tās drīkst injicēt tikai zem vēdera vai augšstilbu ādas. Tikai veselības aprūpes sniedzējs vai aprūpētājs drīkst veikt injekciju augšdelma aizmugurē.

Katra šo zāļu vienreizējās lietošanas pildspalvveida pilnšļirce sniedz Jums 80 mg devu 0,8 ml šķīdumā. Pilnšļirci drīkst lietot tikai vienu reizi, un pēc lietošanas tā jāizmet.

Pirms šo zāļu lietošanas ir svarīgi izlasīt, saprast un rūpīgi ievērot šīs instrukcijas beigās sniegtos lietošanas norādījumus.

Nelietojiet šīs zāles, ja šķīdums izskatās sasalis, ir duļķains vai satur daļiņas; tam jābūt dzidram un bezkrāsainam līdz dzeltenam šķidrumam. Šķīdumā var būt redzami gaisa burbulīši, un tas ir normāli.

Neinjicēt:

- 5 cm attālumā no nabas;
- ādā, kurā ir zilumi, kura ir sāpīga, apsārtusi vai cieta;
- rētās vai bojātā ādā.

Ja esat lietojis Tryngolza vairāk nekā noteikts

Ja Jūs injicējat pārāk daudz Tryngolza, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu vai dodieties uz slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu, pat ja Jums nav simptomu. Jūs uzraudzīs un, nepieciešamības gadījumā Jūs saņemsiet atbalstošu aprūpi. Ņemiet līdzi zāļu kastīti vai pilnšļirci.

Ja esat aizmirsis lietot Tryngolza

Ja aizmirsāt lietot Tryngolza devu, injicējiet nākamo devu, cik drīz vien iespējams, un turpiniet ikmēneša injekciju ievadīšanu no tā brīža. Ja Jums ir jautājumi par dozēšanas grafiku, sazinieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja pārtraucat lietot Tryngolza

Nepārtrauciet Tryngolza lietošanu, ja vien neesat apspriedis to ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

Ja Jums rodas kāda no tālāk minētajām blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar ārstu:

- Alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas. Tās var apdraudēt dzīvību. Alerģiskas reakcijas simptomi var būt apgrūtināta elpošana, rīkles sašaurināšanās, sejas, lūpu, mutes, mēles un/vai rīkles pietūkums, ādas apsārtums un drebuļi.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Galvassāpes.
- Sāpes, sāpīgums vai stīvums locītavās (artralģija).
- Apsārtums (eritēma) injekcijas vietā.
- Slikta dūša (vemšana).

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- Muskuļu sāpes (mialģija).
- Ādas krāsas izmaiņas injekcijas vietā.
- Drebuļi.

- Sāpes injekcijas vietā.
- Pietūkums injekcijas vietā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tryngolza

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pildspalvveida pilnšļirces etiķetes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Tryngolza var uzglabāt arī oriģinālajā iepakojumā ārpus ledusskapja (temperatūrā līdz 30 °C) līdz 6 nedēļām. Ja Tryngolza uzglabājat ārpus ledusskapja, uz ārējās kastītes ierakstiet izmešanas datumu. Izmešanas datums nav ilgāks par 6 nedēļām pēc zāļu izņemšanas no ledusskapja, un tas jāatzīmē norādītajā vietā uzglabāšanai temperatūrā līdz 30 °C. Ja derīguma termiņš uz pildspalvveida pilnšļirces etiķetes vai izmešanas datums uz kastītes ir beidzies, nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci un izmetiet to.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tryngolza satur

- Aktīvā viela ir olezarsēns. Katra vienas devas pildspalvveida pilnšļirce satur 80 mg olezarsēna 0,8 ml šķīduma.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs dihidrogēnfosfāts (E339), nātrijs hidrogēnfosfāts (E339), nātrijs hlorīds, ūdens injekcijām, nātrijs hidroksīds (E524), sālsskābe (E507) (skatīt 2. punktu, sadaļu “Nātrijs”).

Tryngolza ārējais izskats un iepakojums

Tryngolza ir dzidrs, bezkrāsains līdz dzeltens šķīdums injekcijām vienreiz lietojamā vienas devas pildspalvveida pilnšļircē. Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 0,8 ml šķīduma.

Vienas pildspalvveida pilnšļirces iepakojums.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

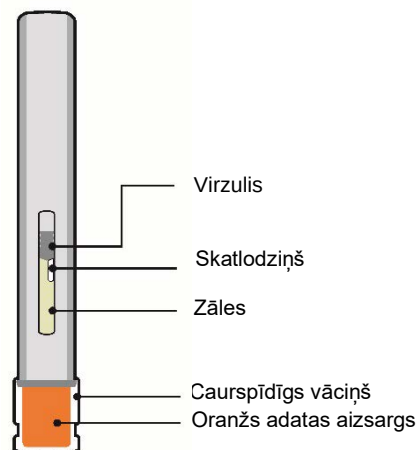
<https://www.ema.europa.eu>.

NORĀDĪJUMJI PAR LIETOŠANU

Tryngolza ir injekcija, ko ievada zem ādas ar vienreiz lietojamu, pēc lietošanas izmetamu vienas devas pildspalvveida pilnšļirci.

Nelietojiet Tryngolza, kamēr neesat pilnībā sapratis tālāk aprakstīto procedūru. Ja Jums ir kādi jautājumi par Tryngolza lietošanu, lūdzu, sazinieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Vienas devas pildspalvveida pilnšļirce



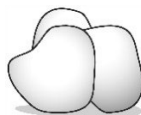
Citi piederumi (nav iekļauti)



Spirta salvete



Asiem priekšmetiem paredzēts konteiners



Vate vai marles tampons



Mazs pārsējs

Sagatavojieties Tryngolza injicēšanai

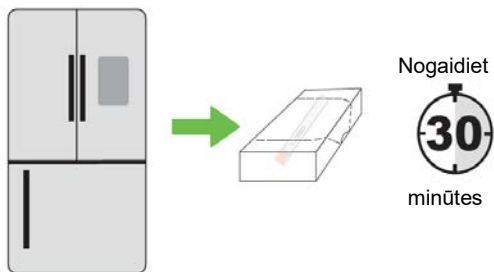
1. darbība. Izņemiet no ledusskapja

a) Izņemiet pildspalvveida pilnšļirci no ledusskapja (2 °C – 8 °C).

b) Uzglabājiēt pildspalvveida pilnšļirci oriģinālajā kastītē un pirms injicēšanas ļaujiet pildspalvveida pilnšļircei 30 minūtes sasilt līdz istabas temperatūrai (līdz 30 °C).

Nemēģiniet paātrināt sasilšanas procesu, izmantojot citus siltuma avotus, piemēram, mikroviļņu krāsni vai karstu ūdeni.

Ja Tryngolza uzglabājat ārpus ledusskapja, uz ārējās kastītes ierakstiet izmešanas datumu. Izmešanas datums nav ilgāks par 6 nedēļām pēc zāļu izņemšanas no ledusskapja, un tas jāatzīmē norādītajā vietā uzglabāšanai temperatūrā līdz 30 °C.



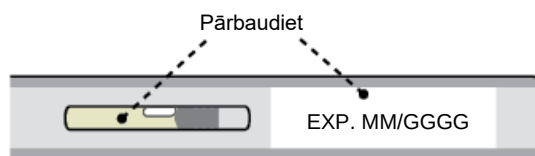
2. darbība. Pārbaudiet zāles

a) Pārbaudiet derīguma termiņu ("EXP"). Nelietojiet Tryngolza, ja uz kastītes norādītais "EXP" datums vai izmešanas datums ir pagājis.

b) Pārbaudiet zāles caur skatlodziņu. Zālēm ir jābūt dzidram un bezkrāsainam līdz dzeltenam šķīdumam. Tas nedrīkst saturēt daļiņas. Tas ir normāli, ja šķīdumā redzami gaisa burbulīši.

Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja:

- trūkst caurspīdīga vāciņa vai tas nav piestiprināts;
- "EXP" datums vai izmešanas datums ir pagājis;
- zāles izskatās sasaldētas, duļķainas vai tajās ir daļiņas;
- pildspalvveida pilnšļirce šķiet bojāta.



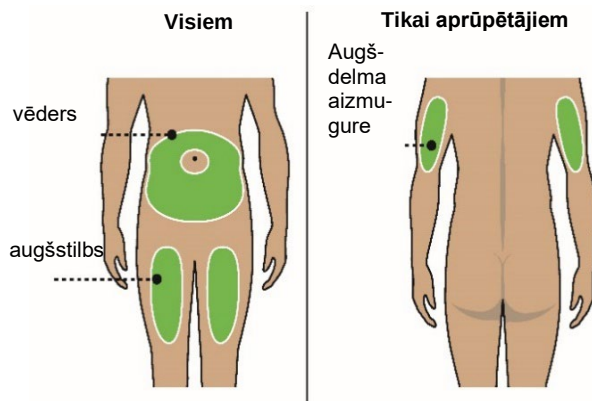
3 darbība. Izvēlieties injekcijas vietu

a) Izvēlieties injekcijas vietu vēdera apvidū vai augšstilba priekšpusē.

b) Augšdelma aizmuguri var izvēlēties tikai aprūpētāji.

Neinjicēt:

- 5 cm attālumā no nabas;
- ādā, kurā ir zilumi, kura ir sāpīga, apsārtusi vai cieta;
- rētās vai bojātā ādā.



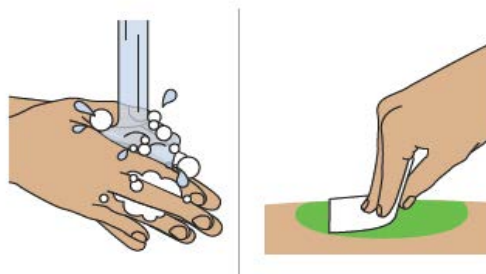
4. darbība. Nomazgājiet rokas un notīriet injekcijas vietu

Personai, kas veic injekciju

a) Jānomazgā rokas ar ziepēm un ūdeni.

b) Jānotīra injekcijas vietu ar spirta salveti ar aplveida kustībām. Ļaujiet ādai nožūt.

Pirms injekcijas **nepieskarieties** notīrītajai ādai.



Tryngolza injicēšana

5. darbība. Noņemiet un izmetiet caurspīdīgo vāciņu

a) Turiet pildspalvveida pilnšļirci aiz vidus tā, lai caurspīdīgais vāciņš būtu vērsts prom no Jums.

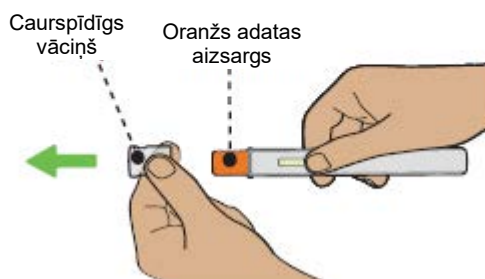
b) Noņemiet caurspīdīgo vāciņu, velkot to taisni nost. **Negrieziet** to nost. Adata atrodas oranžā adatas aizsarga iekšpusē.

c) Izmetiet caurspīdīgo vāciņu miskastē vai aso priekšmetu konteinerā.

Nenoņemiet caurspīdīgo vāciņu ātrāk kā tieši pirms injekcijas.

Nelieciet pildspalvveida pilnšļirces vāciņu atpakaļ.

Nespiediet oranžo adatas aizsargu pret roku vai pirkstu.



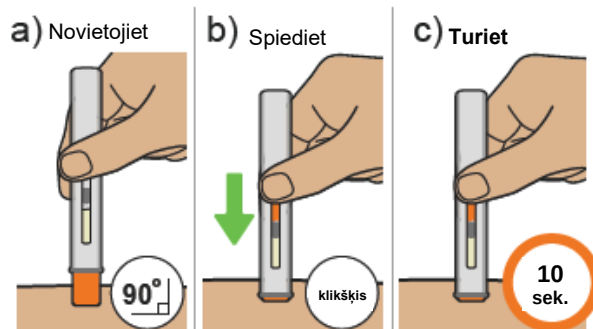
6. darbība. Sāciet injekciju

a) Turiet pildspalvveida pilnšļirci vienā rokā. Novietojiet oranžo adatas aizsargu 90 grādu leņķī pret ādu. Pārliecinieties, ka redzat skatlodziņu.

b) Stingri piespiediet un turiet pildspalvveida pilnšļirci taisni pret ādu. Sākot injekciju, Jūs dzirdēsiet klikšķi.

Jūs varat dzirdēt otru klikšķi. Tas ir normāli. Procedūra nav pabeigta.

c) Turiet pildspalvveida pilnšļirci pie ādas 10 sekundes, lai pārliecinātos, ka ir ievadīta visa deva.



Injekcijas laikā **nepārvietojiet**, negrieziet pildspalvveida pilnšļirci un nemainiet tās leņķi.

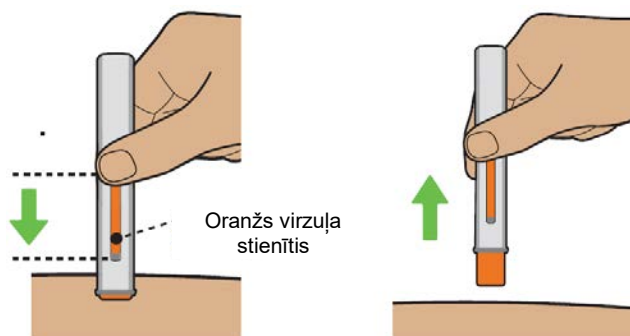
7. darbība. Pabeidziet injekciju

a) Pārbaudiet, vai oranžais virzuļa stienītis ir pārvietots uz leju, lai aizpildītu visu skatlodziņu. Ja oranžais virzuļa stienītis neaizpilda skatlodziņu, iespējams, neesat saņēmis visu devu.

Ja tā notiek vai ja Jums ir citas bažas, sazinieties ar veselības aprūpes sniedzēju.

b) Noņemiet pildspalvveida pilnšļirci, paceļot to taisni uz augšu. Pēc noņemšanas no ādas oranžais adatas aizsargs nofiksējas vietā un nosedz adatu.

c) Vietā, kur injicējāt, var būt neliels daudzums asiņu vai šķidruma. Tas ir normāli.



Ja nepieciešams, uzspiediet uz vietas ar vates tamponu vai marli un uzklājiet nelielu pārsēju.

Neizmantojiet pildspalvveida pilnšļirci atkārtoti.

Tryngolza izmešana

8. darbība. Izmetiet pildspalvveida pilnšļirci

Izlietoto pildspalvveida pilnšļirci uzreiz pēc lietošanas ievietojiet aso priekšmetu konteinerā.

Neizmetiet pildspalvveida pilnšļirci sadzīves atkritumos.

Nenododiet izmantoto aso priekšmetu konteineru pārstrādājamos atkritumos.

Neizmantojiet pildspalvveida pilnšļirci vai caurspīdīgo vāciņu atkārtoti.

Ja Jums nav aso priekšmetu konteineru, varat izmantot sadzīves atkritumu konteineru, kas ir:

- izgatavots no izturīgas plastmasas;
- aizverams ar cieši pieguļošu, necaurduramu vāku, lai asie priekšmeti neizkļūtu no konteineru;
- vertikālā stāvoklī un stabils lietošanas laikā;
- izturīgs pret noplūdēm; un
- atbilstoši marķēts, lai brīdinātu par bīstamiem atkritumiem konteinerā.



Kad Jūsu asiem priekšmetiem paredzētais konteiners būs gandrīz pilns, Jums būs jāievēro vietējie noteikumi, lai pareizi atbrīvotos no tā. Iespējams, ka Jums jāseko vietējiem normatīviem par to, kā izmest izlietotās pildspalvveida pilnšļirces. Vaicājiēt farmaceitam vai pārskatiet vietējo sabiedriskās veselības pārvaldes tīmekļa vietni (ja pieejama), lai iegūtu sīkāku informāciju par to, kā atbrīvoties no asiem priekšmetiem savā atrašanās vietā.

IV PIELIKUMS

EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRAS SECINĀJUMI PAR LĪDZĪBU UN IZŅĒMUMU

Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par:

- **līdzību**

CHMP uzskata, ka Tryngolza ir līdzīgs retu slimību ārstēšanai reģistrētajām zālēm Komisijas Regulas (EK) Nr. 847/2000 3. panta izpratnē, kā sīkāk paskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā.

- **izņēmumu**

CHMP uzskata, ka saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 141/2000 8. pantu un Komisijas Regulas (EK) Nr. 847/2000 3. pantu, piemērojams šāds izņēmums, saskaņā ar tās pašas regulas 8. panta 3. punktu, kā sīkāk paskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā:

pieteikuma iesniedzējs var pieteikumā pierādīt, ka šīs zāles, kaut arī līdzīgas Waylivra, tomēr attiecībā uz to pašu terapeitisko indikāciju ir drošākas, efektīvākas vai citādi klīniski pārākas (kā definēts Komisijas Regulas (EK) Nr. 847/2000 3. pantā).