

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Tryngolza 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En enoodmerni napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 80 mg olezarsena (v obliki natrijevega olezarsena) v 0,8 ml raztopine.

En ml vsebuje 100 mg olezarsena (v obliki natrijevega olezarsena).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Prozorna, brezbarvna do rumena raztopina s pH približno 7,4 in osmolalnostjo približno 290 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tryngolza je indicirano kot dodatek k prehrani pri odraslih bolnikih za zdravljenje genetsko potrjenega sindroma družinske hilomikronemije (FCS - familial chylomicronemia syndrome).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek olezarsena je 80 mg, ki se daje s podkožno injekcijo enkrat na mesec.

Izpuščeni odmerki

Če se odmerek izpusti, je treba dati zdravilo Tryngolza takoj, ko je mogoče. Z odmerjanjem v mesečnih intervalih je treba nadaljevati od datuma zadnjega danega odmerka.

Posebne populacije

Starejša populacija

Pri bolnikih, starih ≥ 65 let, ni potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic (ocenjena hitrost glomerulne filtracije [eGFR] od ≥ 30 do < 90 ml/min/1,73 m²) ni potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 5.2).

Olezarsena niso proučili pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali boleznijo ledvic v zadnjem stadiju in naj se pri teh bolnikih uporablja le, če pričakovana klinična korist odtehta tveganje.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (celokupni bilirubin $\leq$ zgornja meja normalnih vrednosti [ZMN] pri vrednosti aspartat aminotransferaze [AST] $>$ ZMN ali celokupni bilirubin $> 1-1,5 \times$ ZMN in katera koli vrednost AST) ni potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 5.2).

Olezarsena niso proučili pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter in naj se pri teh bolnikih uporablja le, če pričakovana klinična korist odtehta tveganje.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost tega zdravila pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Zdravilo je namenjeno samo za subkutano uporabo. Ne sme se dajati intramuskularno.

Vsak napolnjen injekcijski peresnik je samo za enkratno uporabo.

Bolnike in/ali skrbnike je treba usposobiti za dajanje tega zdravila v skladu s celovitimi navodili za uporabo, ki so podana na koncu navodila za uporabo.

To zdravilo je treba injicirati v trebuh ali sprednji del stegna. Kot mesto injiciranja se lahko uporabi tudi zadnji del nadlakti, če injekcijo daje zdravstveni delavec ali skrbnik. Zdravila ne smete injicirati v kožo, ki je podpluta, občutljiva, rdeča ali trda, v brazgotine ali poškodovano kožo; območja okoli popka se je treba izogibati.

Nekateri bolniki po 6 mesecih morda ne bodo odzivni na zdravljenje; v takem primeru naj zdravnik, ki predpisuje zdravilo, na individualni osnovi razmisli o ukinitvi zdravljenja z olezarsenom.

Za navodila za rokovanje z zdravilom pred dajanjem glejte poglavje 6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostne reakcije

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tryngolza, so poročali o preobčutljivostnih reakcijah (vključno s simptomoma difuznim eritemom in mrzlico) (glejte poglavje 4.8). Če se pojavi resna preobčutljivostna reakcija, je treba takoj prekiniti uporabo zdravila Tryngolza in uvesti ustrezno terapijo.

Splošno

Ob času pridobitve dovoljenja za promet so bili na voljo le omejeni podatki o varnosti uporabe olezarsena pri bolnikih s FCS. Čeprav med kliničnim razvojem niso ugotovili resnih tveganj za trombocitopenijo, toksičnost za jetra ali toksičnost za ledvice, so te neželene učinke opazili pri nekaterih protismiselnih oligonukleotidih in jih ni mogoče popolnoma izključiti.

Uporaba pri bolnikih z majhnim številom trombocitov

Nekateri bolniki s FCS so dovzetni za variabilnost števila trombocitov skozi čas kot del naravne klinične slike in napredovanja bolezni. Na voljo so omejeni podatki o uporabi olezarsena pri bolnikih s FCS s številom trombocitov $< 100\,000/\text{mm}^3$.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek 80 mg, kar v bistvu pomeni “brez natrija”.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Študije *in vitro* kažejo, da olezarsen ni substrat ali zaviralec prenašalcev, ne deluje medsebojno z zdravili, ki se močno vežejo na beljakovine v plazmi, ter ni zaviralec ali spodbujevalec encimov citokroma P450 (CYP). Oligonukleotidna zdravila, vključno z olezarsenom, običajno niso substrati encimov CYP. Zato se pričakuje, da olezarsen niti ne bo povzročal interakcij, ki bi jih posredovali prenašalci, vezava na beljakovine v plazmi ali encimi CYP, niti ne bo nanje vplival.

Zdravilo Tryngolza se lahko uporablja skupaj z drugimi zdravili za zniževanje lipidov, na primer s statini in fibrati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi olezarsena med nosečnostjo.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Tryngolza bolje izogibati, ženske v rodni dobi pa naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo.

Dojenje

Ni informacij o izločanju olezarsena/presnovkov v materino mleko, učinkih olezarsena na dojene novorojenčke/otroke ali učinkih olezarsena na tvorbo mleka pri zdravljenih ženskah (glejte poglavje 5.3).

Nekonjugirani protismiselni oligonukleotid (ASO - antisense oligonucleotide), ki deli isto zaporedje nukleotidov, vendar nima N-acetilgalaktozamina (GalNAc), je bil v zelo nizkih koncentracijah prisoten v mleku miši v obdobju laktacije. Običajno imajo zdravila na osnovi oligonukleotidov slabo biološko uporabnost po peroralni uporabi. Zaradi slabe peroralne biološke uporabnosti tega zdravila velja, da nizke ravni, ki so prisotne v materinem mleku, verjetno ne bodo privedle do klinično pomembnih ravni pri dojenih novorojenčkih/ otrocih.

Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s tem zdravilom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivu tega zdravila na plodnost pri človeku ni na voljo.

Pri miših niso opazili neželenih učinkov olezarsena na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Olezarsen nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pri bolnikih s FCS so med zdravljenjem z olezarsenom najpogostejše poročali o neželenih učinkih eritemu na mestu injiciranja (17 %), glavobolu (16 %), artralgi (15 %) in bruhanju (10 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Podatki o varnosti, opisani spodaj, odražajo izpostavljenost olezarsenu pri 89 bolnikih s FCS v kliničnih preskušanjih, ki so prejeli vsaj en odmerek olezarsena. Od teh je 77 bolnikov prejelo vsaj 6 mesecev zdravljenja, 65 bolnikov pa vsaj 12 mesecev zdravljenja. Povprečno trajanje zdravljenja teh bolnikov je bilo 521 dni (razpon: od 28 dni do 1080 dni).

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih po MedDRA. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost
Bolezni živčevja	glavobol	
Bolezni prebavil	bruhanje	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	mialgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	eritem na mestu injiciranja	sprememba barve na mestu injiciranja mrzlica bolečina na mestu injiciranja oteklina na mestu injiciranja

Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivost

Pri olezarsenu so opazili preobčutljivost. Hude preobčutljivostne reakcije (vključno s simptomi bronhospazma, difuznim eritemom, otekanjem obraza, urtikarijo, mrzlico in mialgijami) so opazili pri 2 bolnikih v kliničnih preskušanjih. Pri obeh bolnikih je bil dogodek akuten, zahteval je zdravljenje in privedel je do prekinitve zdravljenja.

Reakcije na mestu injiciranja

Pri bolnikih s FCS, ki so prejeli zdravilo olezarsen, so se pojavile reakcije na mestu injiciranja. Te lokalne reakcije so bile večinoma blage in so vključevale eritem na mestu injiciranja (17 %), spremembo barve (9 %), bolečino (6 %) in oteklino (5 %). Ti dogodki so bodisi samoomejujoči ali pa jih je običajno mogoče obvladati s simptomatskim zdravljenjem.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike skrbno opazovati in jim po potrebi zagotoviti podporno nego.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, druga zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, anatomsko terapevtsko kemična oznaka (ATC): še ni bila dodeljena

Mehanizem delovanja

Olezarsen je konjugat protismiselnega oligonukleotid-triantenarnega N-acetilgalaktozamina (GalNAc3), ki povzroča razgradnjo informacijske ribonukleinske kisline (mRNA) apolipoproteina C3 (apoC-III) prek selektivne vezave na njegovo mRNA, kar vodi v cepitev, ki jo posreduje ribonukleaza H1 (RNaza H1) mRNA apoC-III. Olezarsen je popolnoma komplementaren mestu na kromosomu 11 na položajih od 116,833,046 do 116,833,065, kar ustreza genu apoC-III glede na različico 109 zbirke podatkov Ensembl (sestav GRCh38) genoma človeka. To vodi v specifična zmanjšanja beljakovine apoC-III v serumu, kar vodi v zmanjšanje trigliceridov v plazmi. Študije kažejo, da apoC-III uravnava tako presnovo trigliceridov kot tudi jetrni očistek hilomikronov in drugih s trigliceridi bogatih lipoproteinov.

Farmakodinamični učinki

Učinki olezarsena na lipidne parametre

V kliničnem preskušanju faze 3 pri bolnikih s FCS (preskušanje Balance) je dajanje olezarsena zmanjšalo apoC-III, trigliceride (TG), trigliceride hilomikronov, apolipoprotein B-48 (apoB-48), celokupni holesterol (TC) in holesterol lipoproteinov, ki niso visoke gostote, ne-HDL-C. Prav tako je zvišalo raven holesterola lipoproteinov visoke gostote (HDL, celokupnega apolipoproteina B (apoB) in holesterola lipoproteinov nizke gostote (LDL-C). Povprečne ravni LDL-C so ostale znotraj normalnega razpona (tj. < 70 mg/dl) pri 74 % bolnikov.

Elektrofiziologija srca

Pri odmerku, ki je 1,5-kratnik največjega priporočenega odmerka olezarsena, ni bilo opaziti klinično pomembnega podaljšanja korigiranega intervala QT.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost olezarsena so proučevali v randomiziranem, multicentričnem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju (preskušanje Balance), v katerem je sodelovalo 66 odraslih bolnikov s FCS. Bolnike so presejali in vključili na podlagi dokumentiranih različic z izgubo funkcije v različnih genih, za katere je znano, da povzročajo popolno ali delno odsotnost delovanja lipoproteinske lipaze, torej encima, ki hidrolizira TG, ki jih prenašajo lipoproteini, bogati s TG, v proste maščobne kisline. Po ≥ 4 -tedenskem obdobju uvajanja, ko so bili bolniki še naprej na dieti z ≤ 20 g maščobe na dan, so bili bolniki naključno razdeljeni v razmerju 1 : 1 v kohorto A (50 mg) ali kohorto B (80 mg), pri čemer je bila vsaka kohorta dodatno randomizirana v razmerju 2 : 1 za prejetje olezarsena ali placeba, s subkutanim injiciranjem v 53-tedenskem obdobju zdravljenja.

Glavna merila za vključitev v preskušanje so bila: diagnoza FCS, potrjena z dokumentacijo o homozigotni, kompozitni heterozigotni ali dvojni heterozigotni mutaciji z izgubo funkcije v genih, ki povzročajo tip 1 [kot so lipoproteinska lipaza (LPL), glikozilfosfatidilinozitol sidriščni HDL vezalni protein 1 (GPIHBP1), apolipoprotein A5 (APOA5), apolipoprotein C2 (APOC2), glicerol-3-fosfat dehidrogenaza 1 (GPD1) ali faktor zorenja lipaze 1 (LMF1)]; ob prisotnosti anamneze pankreatitisa ali

brez nje. Anamneza pankreatitisa je opredeljena kot evidentirana diagnoza akutnega pankreatitisa ali hospitalizacija zaradi hude bolečine v trebuhu, ki je bila skladna z akutnim pankreatitisom brez alternativne diagnoze, in sicer v obdobju 10 let pred presejanjem. Vključitev bolnikov brez anamneze pankreatitisa je bila omejena na 35 % (tj. ≤ 21 od načrtovanih 60 bolnikov).

Demografske in izhodiščne značilnosti bolnikov so bile na splošno podobne v vseh 3 skupinah zdravljenja. V študijo je bilo vključenih skupaj 66 bolnikov. Povprečna starost je bila 45 let; 38 (58 %) je bilo žensk, 56 (85 %) belcev in 59 (89 %) ne-hispanškega/ne-latinsko ameriškega porekla. Od skupno 66 bolnikov je 55 bolnikov (83 %) imelo mutacijo z izgubo funkcije v genu LPL, vključno s 40 bolniki (61 %) s homozigotno mutacijo LPL, medtem ko je 11 bolnikov (17 %) imelo druge vzročne različice v genih *APOA5*, *GPIHBP1*, *LMF1* in *APOC2*. Delež bolnikov z diabetesom ob vključitvi je bil 32 % v skupini z olezarsenom v odmerku 80 mg in 14 % v skupini z olezarsenom v odmerku 50 mg, v primerjavi s 26 % v skupini s placebom. V vseh skupinah zdravljenja so se bolniki, ki so jih vključili v študijo, ob vstopu v preskušanje zdravili s statini (24 %), omega-3 maščobnimi kislinami (38 %), fibrati (46 %) ali drugimi terapijami za zniževanje lipidov (9 %). Bolniki, ki so imeli terapijo za zniževanje lipidov, so morali vzdrževati stabilne odmerke vsaj 4 tedne pred presejanjem in ostati na stabilni terapiji skozi celotno preskušanje. Poleg tega so morali vsi bolniki ves čas trajanja preskušanja upoštevati predpisano dieto. Enainsedemdeset odstotkov (71 %) vseh bolnikov je imelo dokumentirano anamnezo akutnega pankreatitisa v preteklih 10 letih. Povprečna (standardna deviacija [SD]) raven TG na tešče ob izhodišču je bila 2629,5 (1315,45) mg/dl.

Olezarsen je povzročil statistično pomembno znižanje ravni trigliceridov v skupini z odmerkom 80 mg v primerjavi s placebom pri primarnem opazovanem dogodku učinkovitosti, opredeljenem kot odstotkovna sprememba ravni trigliceridov na tešče od izhodišča do 6. meseca (povprečje 23. tedna, 25. tedna in 27. tedna), glejte preglednico 2 spodaj. Olezarsen 50 mg ne predstavlja odobrene sheme odmerjanja pri FCS in nadaljnje analize niso prikazane.

Preglednica 2: Povprečne vrednosti ob izhodišču (BL - baseline) in povprečje najmanjših kvadratov odstotkovne (%) spremembe glede na izhodišče pri lipidnih/lipoproteinskih parametrih pri bolnikih s FCS v 6. in 12. mesecu (preskušanje Balance)

Parameter (mg/dl)	Olezarsen 80 mg N = 22			Placebo N = 23			Olezarsen 80 mg v primerjavi s placebom	
	BL	% spremembe 6. mesec	% spremembe 12. mesec	BL	% spremembe 6. mesec	% spremembe 12. mesec	Razlika med zdravljenji (95-% IZ)	
							6. mesec	12. mesec
Trigliceridi	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-HDL-C	262,9	-19	-28	271,3	+5	+12	-24,2† (-40,5; +7,9)	-39,7† (-63,1; -16,3)

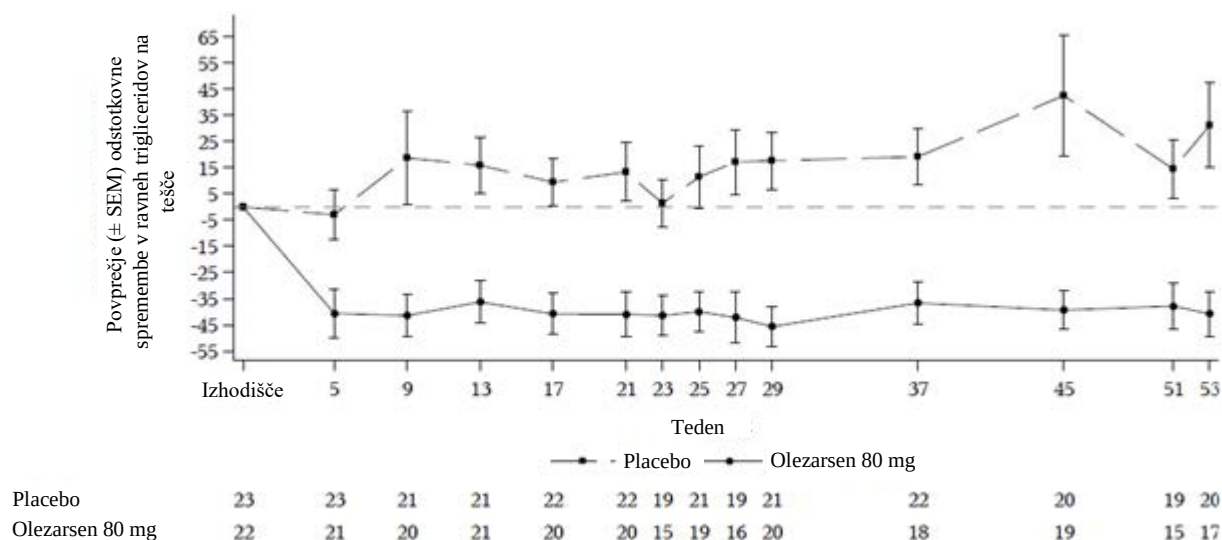
Okrajšave: apoB-48 = apolipoprotein B-48; apoC-III = apolipoprotein CIII; ne-HDL-C = holesterol lipoproteinov, ki niso visoke gostote; N = število bolnikov; IZ = interval zaupanja; BL = vrednost ob izhodišču. Opomba: Rezultati analiz so temeljili na modelu analize kovariance z zdravljenjem, dvema faktorjema stratifikacije pri randomizaciji, anamnezo pankreatitisa v obdobju 10 let pred presejanjem (da v primerjavi z ne), preteklim zdravljenjem z nekonjugiranim ASO (da v primerjavi z ne) kot fiksni učinki ter logaritmirano izhodiščno vrednostjo kot sopspremenljivko. Manjkajoče podatke so nadomestili z imputacijo podatkov iz obdobja premora v zdravljenju z uporabo placeba. 95-odstotni IZ razlik med zdravljenji so bili izračunani z uporabo robustnega ocenjevalnika variance.

* Dosežena je bila statistična značilnost (p-vrednost < 0,05).

† Dosežena je bila nominalna značilnost (p-vrednost < 0,05).

Odstotkovna sprememba ravni TG v 12. mesecu v primerjavi z izhodiščem, prilagojena glede na placebo, je bila nominalno značilna v skupini, ki je prejela olezarsen 80 mg (preglednica 2). Po uporabi odmerka 80 mg olezarsena vsake 4 tedne je bilo opaziti zmanjšanje ravni apoC-III na tešče pri prvem ocenjevanju (5. teden). Odstotkovna sprememba v primerjavi z izhodiščem, korigirana za placebo, je bila -57 %, -69 %, -74 % oziroma -81 % v 1. mesecu, 3. mesecu, 6. mesecu oziroma 12. mesecu. Znižanja ravni apoB-48 in ne-HDL-C v skupini, ki je prejela 80 mg olezarsena, so bila dokazana 6. mesecu in so se ohranila do 12. meseca. Povprečne odstotkovne spremembe ravni TG skozi čas v primerjavi z izhodiščem so pokazale konsistenten učinek zniževanja v 12-mesečnem obdobju zdravljenja (slika 1).

Slika 1: Odstotkovna sprememba v ravneh trigliceridov na tešče skozi čas (preskušanje Balance)



V 12-mesečnem obdobju zdravljenja je bila številna incidenca pankreatitisa pri bolnikih, zdravljenih z 80 mg olezarsena, nižja v primerjavi s placebom (1 bolnik je doživel 1 dogodek potrjenega akutnega pankreatitisa v skupini z 80 mg olezarsena v primerjavi z 11 dogodki, ki jih je imelo 7 bolnikov v skupini s placebom). Čas do prvega dogodka pankreatitisa je bil daljši v skupini z olezarsenom 80 mg (357 dni) v primerjavi s placebom (9 dni). Povprečna stopnja dogodkov pankreatitisa na 100 bolnikov-let je bila v celotni skupini z olezarsenom (skupina z 80 mg in s 50 mg) 4,37 v primerjavi s 36,31 v skupini s placebom. Povprečno razmerje stopnje dogodkov pankreatitisa v celotni skupini z olezarsenom v primerjavi s placebom je bilo 0,12 (95-% IZ: 0,022; 0,656).

Starejša populacija

V kliničnih preskušanjih je bilo 111 bolnikov (38 %), ki so prejeli olezarsen, starih ≥ 65 let. Med temi bolniki in mlajšimi odraslimi bolniki niso opazili nobenih splošnih razlik v varnosti ali učinkovitosti.

Imunogenost

V preskušanju Balance, ki je trajalo do 53 tednov, so zelo pogosto zaznali protitelesa proti zdravilu (ADA - anti-drug antibody), pri čemer je 18 bolnikov od 43 bolnikov (42 %), zdravljenih z olezarsenom, razvilo protitelesa proti olezarsenu med zdravljenjem. Ni bilo dokazov o vplivu ADA na farmakodinamiko, varnost ali učinkovitost; vendar so podatki omejeni.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z olezarsenom za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju FCS (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične (PK) lastnosti olezarsena so ocenili po subkutanem dajanju enkratnih in večkratnih odmerkov (enkrat na teden in enkrat na 4 tedne) pri zdravih prostovoljcih ter večkratnih odmerkov (enkrat na 4 tedne) pri bolnikih s FCS.

Največja koncentracija olezarsena ($C_{\max}$) in površina pod krivuljo (AUC) sta pokazali rahlo večje zvečanje od sorazmernega odmerku po enkratnih subkutanih odmerkih v razponu od 10 mg do 120 mg (tj. 0,13-kratnik do 1,5-kratnik priporočenega odmerka) pri zdravih prostovoljcih.

Populacijski oceni (povprečje $\pm$ SD) najvišje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{\max}$) in AUC v časovnem intervalu odmerjanja (AUC_{τ}) sta znašali 883 ± 662 ng/ml oziroma 7440 ± 3880 ng*h/ml po odmerjanju 80 mg enkrat na mesec pri bolnikih s FCS. Po ponavljajočem odmerjanju (enkrat na 4 tedne) niso opazili kopičenja $C_{\max}$ in AUC olezarsena.

Absorpcija

Po subkutanem dajanju se olezarsen hitro absorbira, pri čemer je čas do nastopa najvišje koncentracije v plazmi na podlagi populacijskih ocen približno 2 uri po odmerku.

Porazdelitev

Pri subkutani uporabi se pričakuje, da se bo olezarsen porazdelil predvsem v jetra in ledvično skorjo. Olezarsen se *in vitro* veže na človeške plazemske beljakovine ($> 99\%$). Populacijske ocene za navidezni centralni volumen porazdelitve znašajo 91,9 l, medtem ko je navidezni periferni volumen porazdelitve 2960 l.

Biotransformacija

Olezarsen ni substrat za presnovo prek CYP in se presnavlja prek endo- in eksonukleaz v kratke oligonukleotidne fragmente različnih velikosti.

Izločanje

Razpolovni čas končnega izločanja je približno 4 tedne. Povprečni delež nespremenjenega ASO, izločenega z urinom, je bil manjši od 1 % danega odmerka v 24 urah.

Imunogenost

Opažena incidenca ADA je zelo odvisna od občutljivosti in specifičnosti preizkusa. V preskušanju Balance prisotnost ADA ni vplivala na $C_{\max}$ olezarsena v plazmi, vendar pa je zvečala najnižje koncentracije (C_{trough}).

Posebne populacije

Okvara ledvic

Formalnih kliničnih preskušanj za proučevanje vpliva okvare ledvic na farmakokinetiko olezarsena niso izvedli. Analiza populacijske farmakokinetike in farmakodinamike ni pokazala klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki ali farmakodinamiki olezarsena glede na blago in zmerno okvaro ledvic (eGFR od ≥ 30 do < 90 ml/min/1,73 m²).

Olezarsena niso proučili pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali boleznijo ledvic v zadnjem stadiju.

Okvara jeter

Formalnih kliničnih preskušanj za proučevanje vpliva okvare jeter na farmakokinetiko olezarsena niso izvedli. Analiza populacijske farmakokinetike in farmakodinamike ni pokazala klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki ali farmakodinamiki olezarsena glede na blago okvaro jeter (celokupni bilirubin $\leq$ ZMN pri AST $>$ ZMN; ali celokupni bilirubin $>$ 1-1,5 $\times$ ZMN pri kateri koli vrednosti AST).

Olezarsena niso proučili pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter.

Starost, spol, telesna masa in rasa

Na podlagi populacijske farmakokinetične in farmakodinamične analize telesna masa (v razponu od 45 kg do 131 kg), spol in rasa nimata klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost olezarsenu ali zmanjšanje apoC-III in trigliceridov v stanju dinamičnega ravnovesja.

Med odraslimi in starejšimi bolniki niso opazili nobenih splošnih razlik v farmakokinetiki (starost $\geq$ 65 let).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študijah na živalih z nekonjugirano obliko olezarsena, volanesorsenom, so razpoložljivi podatki pokazali izločanje zelo majhnih količin volanesorsena v mleko. Zaradi majhne peroralne biološke uporabnosti volanesorsena velja, da nizke koncentracije v mleku verjetno ne bi povzročile sistemske izpostavljenosti zaradi dojenja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev dihidrogenfosfat (E339)
dinatrijev hidrogenfosfat (E339)
natrijev klorid
voda za injekcije
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) (E524)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH) (E507)

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Tryngolza se lahko shranjuje v originalni ovojnini zunaj hladilnika (pri temperaturi do 30 °C) do 6 tednov. Če se ne uporabi v 6 tednih, ga je treba zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,8 ml raztopine za injiciranje v injekcijski brizgi iz stekla tipa I s fiksno iglo iz nerjavnega jekla, togim ščitnikom igle in silikoniziranim klorobutilnim elastomernim batnim zamaškom. Injekcijska brizga je sestavljena v enoodmeren napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo.

Velikost pakiranja je en napolnjen injekcijski peresnik.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Enoodmerni napolnjeni injekcijski peresnik je treba odstraniti iz hladilnika (2 °C do 8 °C) vsaj 30 minut pred uporabo, da doseže sobno temperaturo (pri temperaturi do 30 °C) pred injiciranjem. Drugi načini ogrevanja (npr. vroča voda ali mikrovalovna pečica) se ne smejo uporabljati.

Zdravilo je treba vizualno pregledati pred uporabo. Raztopina mora biti bistra in brezbarvna do rumena tekočina. Normalno je, če so v raztopini vidni zračni mehurčki. Če je raztopina motna ali vsebuje vidne delce, vsebine ne smemo injicirati, zdravilo pa je treba vrniti v lekarno. Ne uporabljajte, če je raztopina videti zmrznjena.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1969/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA – ENOJNO PAKIRANJE****1. IME ZDRAVILA**

Tryngolza 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
olezarsen

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En enoodmerni napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 80 mg olezarsena (v obliki natrijevega olezarsena) v 0,8 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev dihidrogenfosfat, dinatrijev hidrogenfosfat, natrijev klorid, voda za injekcije, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 napolnjen injekcijski peresnik

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za enkratno uporabo
subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Odprite tu

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Datum zavržbe (pri shranjevanju pri temperaturi do 30 °C): ____/____/____

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1969/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Tryngolza

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Tryngolza 80 mg injekcija
olezarsen
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,8 ml (1 odmerek)

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Tryngolza 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku olezarsen

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tryngolza in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Tryngolza
3. Kako uporabljati zdravilo Tryngolza
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tryngolza
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tryngolza in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Tryngolza je zdravilo, ki spreminja način, kako telo razgrajuje maščobe (tako imenovano zdravilo za zniževanje lipidov). Vsebuje učinkovino olezarsen.

Uporablja se v kombinaciji z dieto, da pomaga pri zdravljenju oseb, starih 18 let in več, ki imajo bolezen, imenovano sindrom družinske hilomikronemije (FCS). FCS je dedna bolezen, ki povzroča nenormalno visoke ravni maščob, imenovanih trigliceridi, v krvi. To lahko privede do vnetja trebušne slinavke, ki povzroči hude bolečine in trajne poškodbe trebušne slinavke ter je lahko življenjsko nevarno.

Olezarsen deluje tako, da blokira proizvodnjo molekule, ki upočasni odstranjevanje trigliceridov. S tem pomaga znižati ravni trigliceridov v krvi in lahko pomaga zmanjšati pojav akutnega pankreatitisa (vnetja trebušne slinavke).

Zdravilo Tryngolza boste dobili le, če je z genetskim testiranjem potrjeno, da imate FCS.

Zdravilo Tryngolza se lahko uporablja po tem, ko ste že prejeli druga zdravila, ki se uporabljajo za zniževanje ravni trigliceridov v krvi, in ste se držali diete z nizko vsebnostjo maščob, vendar ni bilo opaznega učinka.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Tryngolza

Ne uporabljajte zdravila Tryngolza

- če ste alergični na olezarsen ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Tryngolza se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če imate katero koli od naslednjih zdravstvenih težav:

- kakršne koli težave z jetri ali ledvicami;
- majhno število trombocitov v krvi. Trombociti so vrsta krvnih celic, ki se združijo, da pomagajo pri strjevanju krvi.

Alergijske reakcije

Zdravilo Tryngolza lahko povzroči resne alergijske reakcije. Prenehajte uporabljati zdravilo Tryngolza in takoj stopite v stik z zdravnikom, če se vam pojavijo simptomi resne alergijske reakcije (glejte poglavje 4).

Otroci in mladostniki

Ne uporabljajte zdravila Tryngolza, če ste mlajši od 18 let. Olezarsena niso proučili pri bolnikih, mlajših od 18 let, in ni znano, kako bo to zdravilo vplivalo nanje.

Druga zdravila in zdravilo Tryngolza

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Tryngolza se lahko uporablja skupaj z drugimi zdravili za zniževanje lipidov, na primer s statini in fibrati.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Ni znano, ali lahko to zdravilo škoduje nerojenemu otroku. Priporočljivo je, da se izogibate uporabi zdravila Tryngolza, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev. Ženske v rodni dobi naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo.

Ni znano, ali olezarsen prehaja v materino mleko. Ni znano, ali lahko to zdravilo vpliva na dojenega novorojenčka/otroka. Obvestite zdravnika, če dojite ali nameravate dojiti; zdravnik se bo odločil, ali naj vzamete to zdravilo ali dojite, odvisno od tega, kaj je najboljše za vas in vašega dojenčka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Tryngolza nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek 80 mg, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo Tryngolza

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Med zdravljenjem z zdravilom Tryngolza morate nadaljevati z dieto z zelo nizko vsebnostjo maščob, ki vam jo je priporočil vaš zdravnik.

Priporočeni odmerek je 80 mg enkrat na mesec; odmerek je treba dati isti dan vsak mesec.

Zdravilo Tryngolza je treba injicirati pod kožo (subkutana uporaba) na trebuhu (abdomnu), sprednjem delu stegen ali na zadnji strani nadlakti. Vi ali vaš skrbnik bosta imela usposabljanje, kako uporabljati zdravilo Tryngolza v skladu z navodili za uporabo, ki so na koncu tega navodila za uporabo. Če si boste sami injicirali to zdravilo, ga lahko injicirate samo pod kožo na trebuhu ali stegnih. Samo zdravstveni delavec ali skrbnik vam sme dati injekcijo v zadnji del nadlakti.

Vsak enoodmerni napolnjen injekcijski peresnik tega zdravila vsebuje odmerek 80 mg v 0,8 ml. Napolnjen injekcijski peresnik se sme uporabiti samo enkrat, po uporabi pa ga je treba zavreči.

Pomembno je, da pred uporabo tega zdravila preberete in razumete navodila za uporabo, ki so navedena na koncu tega navodila za uporabo, in jim natančno sledite.

Ne uporabljajte tega zdravila, če se raztopina zdi zamrznjena ali je motna ali vsebuje delce; zdravilo mora biti prozorna in brezbarvna do rumena tekočina. V raztopini lahko opazite zračne mehurčke, kar je normalno.

Ne injicirajte:

- na območju manj kot 5 cm od popka;
- v kožo, ki je podpluta, občutljiva, rdeča ali trda;
- v brazgotine ali poškodovano kožo.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Tryngolza, kot bi smeli

Če si injicirate preveč zdravila Tryngolza, se takoj obrnite na zdravnika ali farmacevta ali pojdite na urgentni oddelek bolnišnice, tudi če ni simptomov. Spremljali vas bodo in vam po potrebi nudili podporno nego. S seboj prinesite škatlo ali peresnik z zdravilom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Tryngolza

Če izpustite odmerek zdravila Tryngolza, injicirajte izpuščen odmerek, takoj ko je mogoče, ter od takrat dalje nadaljujte z injiciranjem vsak mesec. Če imate vprašanja o svojem urniku odmerjanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Tryngolza

Ne prenehajte uporabljati zdravila Tryngolza, razen če ste se o tem posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 oseb)

Če opazite katerega koli izmed naslednjih neželenih učinkov, se takoj obrnite na zdravnika:

- alergijske reakcije (preobčutljivost). Te so lahko življenjsko nevarne. Simptomi alergijske reakcije lahko vključujejo težave z dihanjem, stiskanje v grlu, otekanje obraza, ustnic, ust, jezika in/ali grla, pordelo kožo ter mrazjenje.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 oseb)

- glavobol;
- bolečina, občutljivost ali togost v sklepih (artralgija);
- rdečina (eritem) na mestu injiciranja;
- bruhanje.

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 oseb)

- bolečina v mišicah (mialgija);
- sprememba barve kože na mestu injiciranja;

- drgetanje (mrzlica);
- bolečina na mestu injiciranja;
- otekline na mestu injiciranja.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tryngolza

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in napolnjenem peresniku poleg EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Tryngolza se lahko shranjuje tudi v originalni ovojnini zunaj hladilnika (pri temperaturi do 30 °C), in sicer do 6 tednov. Če shranjujete zdravilo Tryngolza zunaj hladilnika, napišite datum zavržbe na zunanjo škatlo. Datum zavržbe je največ 6 tednov po tem, ko se zdravilo vzame iz hladilnika, in ga je treba vpisati v prostor, ki je označen za shranjevanje pri temperaturi do 30 °C. Ne uporabljajte napolnjenega injekcijskega peresnika in ga zavržite, če je potekel datum izteka roka uporabnosti na nalepki napolnjenega injekcijskega peresnika ali datum zavržbe na škatli.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tryngolza

Učinkovina je olezarsen. En enoodmerni napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 80 mg olezarsena v 0,8 ml raztopine.

Druge sestavine so natrijev dihidrogenfosfat (E339), dinatrijev hidrogenfosfat (E339), natrijev klorid, voda za injekcije, natrijev hidroksid (E524), klorovodikova kislina (E507) (glejte poglavje 2 pod 'Natrij').

Izgled zdravila Tryngolza in vsebina pakiranja

Zdravilo Tryngolza je bistra, brezbarvna do rumenkasta raztopina za injiciranje v enoodmernem napolnjenem injekcijskem peresniku za enkratno uporabo. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 0,8 ml raztopine.

Velikost pakiranja je en napolnjen injekcijski peresnik.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Ionis Ireland Limited

St. James House

72 Adelaide Road, Dublin 2

D02 Y017

Irska

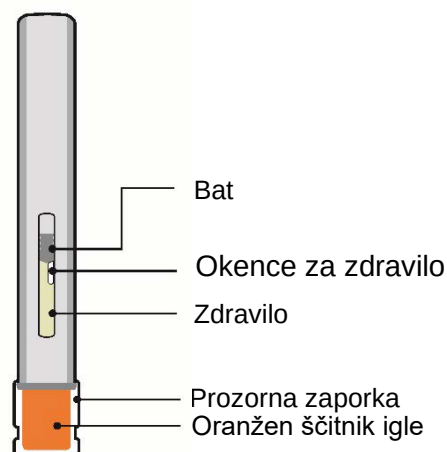
Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<https://www.ema.europa.eu>.**NAVODILA ZA UPORABO**

Zdravilo Tryngolza se daje kot injekcija pod kožo z enoodmernim napolnjenim injekcijskim peresnikom za enkratno uporabo.

Ne uporabljajte zdravila Tryngolza, dokler popolnoma ne razumete postopka, opisanega spodaj. Če imate vprašanja o uporabi zdravila Tryngolza, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Enoodmerni napolnjen injekcijski peresnik**Druge potrebščine (niso priložene)**

Alkoholni zloženec



Vsebnik za ostre predmete



Kosem vate ali gaza



Majhen obliž

Pripravite se na injiciranje zdravila Tryngolza

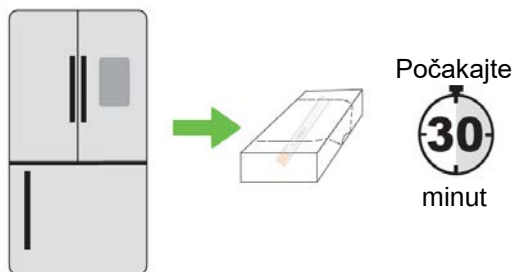
Korak 1: Vzemite zdravilo iz hladilnika

a) Odstranite napolnjen injekcijski peresnik iz hladilnika (2 °C–8 °C).

b) Pustite napolnjen injekcijski peresnik v originalni škatli in pred injiciranjem počakajte 30 minut, da napolnjen injekcijski peresnik doseže sobno temperaturo (pri temperaturi do 30 °C).

Ne poskušajte pospešiti postopka segrevanja z drugimi viri toplote, kot sta mikrovalovna pečica ali vroča voda.

Če shranite zdravilo Tryngolza zunaj hladilnika, napišite datum zavržbe na zunanjo škatlo. Datum zavržbe je največ 6 tednov po tem, ko zdravilo vzamete iz hladilnika, in treba ga je zabeležiti na označenem mestu za shranjevanje pri temperaturi do 30 °C.



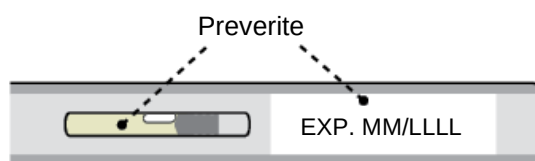
Korak 2: Preglejte zdravilo

a) Preverite datum izteka roka uporabnosti (»EXP«). Ne uporabljajte zdravila Tryngolza, če je potekel datum »EXP« ali datum zavržbe na škatli.

b) Preglejte zdravilo skozi okence. Zdravilo mora biti bistra in brezbarvna do rumena tekočina. V njej ne sme biti delcev. Normalno je, da so v raztopini vidni zračni mehurčki.

Ne uporabljajte napolnjenega injekcijskega peresnika, če:

- prozorna zaporka manjka ali ni nameščena.
- je potekel datum izteka roka uporabnosti (»EXP«) ali datum zavržbe.
- je zdravilo videti zamrznjeno, motno ali vsebuje delce.
- je napolnjen injekcijski peresnik videti poškodovan.



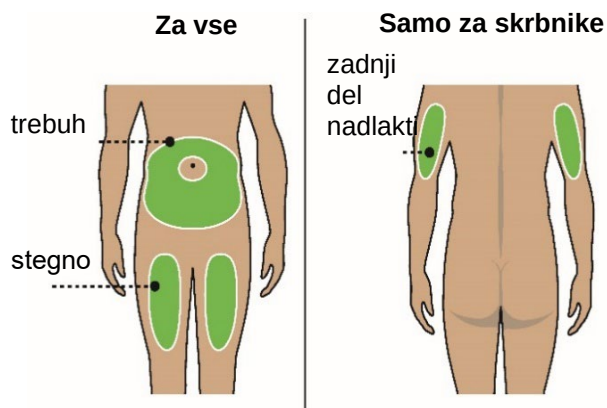
Korak 3: Izberite mesto injiciranja

a) Izberite mesto za injiciranje na trebuhu ali sprednji strani stegna.

b) Samo skrbniki smejo za injiciranje izbrati zadnji del nadlakti.

Ne injicirajte:

- na območju manj kot 5 cm od popka.
- v kožo, ki je podpluta, občutljiva, rdeča ali trda.
- v brazgotine ali poškodovano kožo.

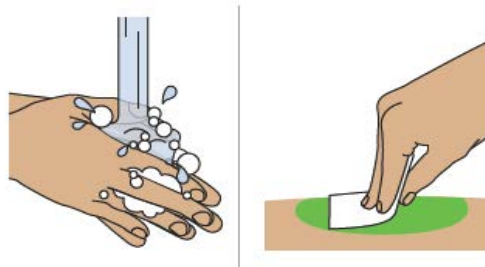


Korak 4: Umijte si roke in izberite mesto injiciranja

a) Umijte si roke z milom in vodo.

b) S krožnimi gibi očistite mesto injiciranja z alkoholnim zložencem. Pustite, da se koža posuši na zraku.

Ne dotikajte se očiščene kože pred injiciranjem.



Injiciranje zdravila Tryngolza

Korak 5: Odstranite in zavržite prozorno zaporko

a) Držite napolnjen injekcijski peresnik na sredini, tako da je prozorna zaporka obrnjena stran od vas.

b) Odstranite prozorno zaporko, tako da jo potegnete naravnost stran. **Ne** odstranite je z odvijanjem. Injekcijska igla je znotraj oranžnega ščitnika igle.

c) Prozorno zaporko odvrzite v smeti ali v vsebnik za ostre odpadke.

Ne odstranite prozorne zaporce do trenutka tik pred injiciranjem.

Ne natikajte zaporce nazaj na napolnjen injekcijski peresnik.

Ne pritiskajte oranžnega ščitnika igle proti roki ali prstu.



Korak 6: Začnite injicirati

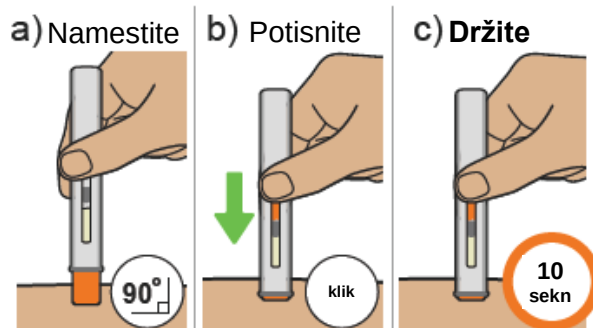
a) Držite napolnjen injekcijski peresnik v eni roki. Postavite oranžni ščitnik igle ob kožo pod kotom 90 stopinj. Prepričajte se, da lahko vidite okno za zdravilo.

b) Odločno potisnite in držite napolnjen injekcijski peresnik pritisnjen naravnost proti koži. Ob začetku injiciranja boste zaslišali klik.

Morda boste slišali še drugi klik. To je normalno. Postopek še ni zaključen.

c) Držite napolnjen injekcijski peresnik pritisnjen proti koži 10 sekund, da se prepričate, da je bil injiciran celoten odmerek.

Med injiciranjem **ne** premikajte, **ne** obračajte in **ne** spreminjajte kota napolnjenega injekcijskega peresnika.



Korak 7: Zaključite injiciranje

a) Prepričajte se, da se je oranžni bat pomaknil navzdol, tako da je zapolnil celotno okence za zdravilo. Če oranžni bat ne zapolni okenca za zdravilo, morda niste prejeli celotnega odmerka.

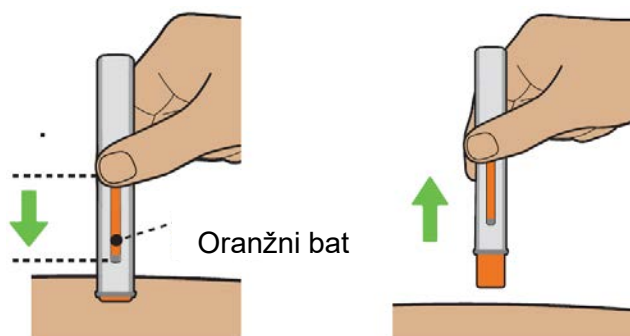
Če se to zgodi ali če imate druge pomisleke, se obrnite na zdravstvenega delavca.

b) Odstranite napolnjen injekcijski peresnik, tako da ga dvignete naravnost navzgor. Po odstranitvi s kože se oranžni ščitnik igle zaklene na mesto in prekrije iglo.

c) Morda bo na mestu injiciranja majhna količina krvi ali tekočine. To je normalno.

Po potrebi nanj pritisnite kosem vate ali gazo in namestite majhen obliž.

Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** uporabite ponovno.



Odstranjevanje zdravila Tryngolza

Korak 8: Zavržite napolnjen injekcijski peresnik

Takoj po uporabi odvrzite napolnjen injekcijski peresnik v vsebnik za ostre predmete.

Ne odvrzite napolnjenega injekcijskega peresnika med gospodinjske odpadke.

Ne reciklirajte uporabljenega vsebnika za ostre predmete.

Napolnjenega injekcijskega peresnika ali prozorne zaporce **ne** uporabite ponovno.

Če nimate vsebnika za ostre predmete, lahko uporabite gospodinjski vsebnik, ki:

- je izdelan iz močne plastike;
- ga lahko zaprete s tesno prilegajočim se pokrovom, odpornim na prebadanje, ki ne omogoča, da bi ostri predmeti izstopili iz vsebnika;
- je med uporabo pokončen in stabilen;
- je odporen proti puščanju in
- je ustrezno označen z opozorilom, da vsebuje nevarne odpadke v notranjosti vsebnika.

Ko bo vaš vsebnik za ostre predmete skoraj poln, boste morali upoštevati smernice svoje skupnosti za pravilen način odstranjevanja vsebnika za ostre predmete. Lahko obstajajo lokalni zakoni o tem, kako je treba odvreči uporabljene napolnjene injekcijske peresnike. Vprašajte farmacevta ali obiščite spletno stran (če je na voljo) lokalne javne zdravstvene ustanove za več podrobnosti o tem, kako odstraniti ostre predmete na vaši lokaciji.



PRILOGA IV

**SKLEPNE UGOTOVITVE, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA
ZDRAVILA, O PODOBNOSTI IN ODSTOPANJU**

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **podobnosti**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) meni, da je zdravilo Tryngolza podobno odobrenim zdravilom sirotam v smislu opredelitve iz člena 3 Uredbe Komisije (ES) št. 847/2000, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.

- **odstopanju**

Odbor CHMP meni, da v skladu s členom 8 Uredbe (ES) št. 141/2000 in členom 3 Uredbe Komisije (ES) št. 847/2000 velja naslednje odstopanje, določeno v členu 8(3) iste uredbe, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila:

predlagatelj je v svoji vlogi lahko utemeljil, da je zdravilo, čeprav je podobno zdravilu Waylivra, varnejše, učinkovitejše ali kako drugače klinično boljše (kot je opredeljeno v členu 3 Uredbe Komisije (ES) št. 847/2000) za isto terapevtsko indikacijo.