I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Waylivra 285 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg nátrium-volanezorszent (amely 190 mg volanezorszennek felel meg) tartalmaz milliliterenként.

285 mg volanezorszent tartalmaz, egyadagos előretöltött fecskendőnként, 1,5 ml oldatban.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).
Átlátszó, színtelen vagy sárgás színű, körülbelül 8-as pH értékű és 363–485 mOsm/kg ozmolalitású oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Waylivra genetikailag igazolt familiáris chylomicronaemia szindrómában (FCS) szenvedő, és a pancreatitis fokozott kockázatának kitett, olyan felnőtt betegek diéta mellett alkalmazható, kiegészítő kezelésére javallott, akiknél a diéta és a trigliceridszint-csökkentő kezelés nem bizonyult megfelelőnek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

<u>Adagolás</u>

A kezelést a familiáris chylomicronaemia szindróma kezelésében jártas orvos felügyelete mellett kell megkezdeni és végezni. A Waylivra-kezelés megkezdése előtt a hypertriglyceridaemia másodlagos okait (pl. nem beállított diabetes, hypothyreosis) ki kell zárni, vagy megfelelően kezelni kell.

A javasolt kezdő adag 3 hónapon keresztül, heti egyszeri 285 mg/1,5 ml subcutan beadva. Három hónap után az adagolási gyakoriságot kéthetente alkalmazott, 285 mg-ra kell csökkenteni.

A kezelést azonban fel kell függeszteni azoknál a betegeknél, akiknél a szérum trigliceridszint, a három hónapos, heti egyszeri 285 mg-os volanezorszen-kezelést követően nem mutatott legalább 25%-os csökkenést, vagy nem csökkent 22,6 mmol/l alá.

Hat hónapos volanezorszen-kezelés után meg kell fontolni az adagolás gyakoriságának hetente 285 mg-ra történő növelését, ha a kezelést felügyelő, tapasztalt szakorvos szerint a szérum trigliceridszint csökkenése nem kielégítő, és ha a thrombocytaszám a normál tartományban van.

A betegeknél a kezelést ismét le kell csökkenteni kéthetente alkalmazott 285 mg-ra, ha a gyakoribb, heti adagolással 9 hónap alatt nem mutatkozik további jelentős trigliceridszint-csökkenés.

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy az injekciót mindig a hét azonos napján kell beadni, az orvos által meghatározott gyakoriság szerint.

Ha a beteg kihagyott egy adagot, és azt 48 órán belül észreveszi, akkor a kihagyott adagot a lehető leghamarabb be kell adnia. Ha a beteg a kihagyott adagot nem veszi észre 48 órán belül, akkor az adagot ki kell hagyni, és a következő tervezett injekciót kell majd beadni a szokásos időben.

A thrombocytaszám monitorozása és dózismódosítás

A kezelés megkezdése előtt meg kell határozni a thrombocytaszámot. Ha a thrombocytaszám 140×10^9/l alatt van, akkor körülbelül egy héttel később meg kell ismételni a vizsgálatot. Ha a thrombocytaszám a második vizsgálat időpontjában még mindig 140×10^9/l alatt van, akkor a Waylivra-kezelés nem kezdhető meg (lásd 4.3 pont).

A kezelés megkezdése után a thrombocytaszámtól függően a betegek thrombocytaszámát legalább kéthetente monitorozni kell.

A kezelést és a monitorozást a laboratóriumi értékektől függően kell módosítani az 1. táblázatban foglaltak szerint.

Azoknál a betegeknél, akiknél súlyos thrombocytopenia miatt a kezelést szüneteltetni kellett, vagy abba kellett hagyni, a thrombocytaszám $\geq 100 \times 10^9$/l értékre való visszatérése esetén körültekintően mérlegelni kell a kezelés újrakezdésének előnyeit és kockázatait. Azoknál a betegeknél, akiknél szüneteltették a kezelést, az újrakezdés előtt konzultálni kell egy hematológussal.

1. táblázat A Waylivra-kezelésre és a kezelés alatti monitorozásra vonatkozó ajánlások

Thrombocytaszám ($\times 10^9$/l)	**Adag (285 mg-os előretöltött fecskendő)**	**Monitorozás gyakorisága**
Normál ($\geq$140)	Kezdő adag: hetente Három hónap után: 2 hetente	2 hetente
100–139	2 hetente	Hetente
75–99	Minimum 4 hét szünet, és ha a thrombocytaszám $\geq 100 \times 10^9$/l, akkor újra lehet kezdeni a kezelést	Hetente
50–74[a]	Minimum 4 hét szünet, és ha a thrombocytaszám $\geq 100 \times 10^9$/l, akkor újra lehet kezdeni a kezelést	2–3 naponta
50 alatt[a, b]	A kezelést fel kell függeszteni. Glükokortikoid-kezelés javasolt	Naponta

[a] A thrombocyta aggregáció-gátló gyógyszerekre/nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerekre (NSAID-okra)/antikoagulánsokra vonatkozó javaslatokat lásd a 4.4 pontban.
[b] Hematológussal történő konzultációra van szükség a volanezorszennel végzett további kezelés előny/kockázat arányának ismételt felméréséhez.

Különleges betegcsoportok

Idősek
Idős betegek esetében nincs szükség az adag módosítására. A 65 éves és idősebb betegekre vonatkozóan korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepes fokú vesekárosodás esetén nincs szükség a kezdőadag módosítására. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a készítmény biztonságosságát és hatásosságát nem állapították meg, és ezeket a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Májkárosodás
A készítmény alkalmazását májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. A készítmény nem a máj citokróm P450 enzimrendszerén keresztül metabolizálódik, ezért nem valószínű, hogy májkárosodás esetén dózismódosításra lenne szükség.

Gyermekek és serdülők
A Waylivra biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Ez a gyógyszer kizárólag subcutan alkalmazásra szolgál. Nem szabad intramuscularisan vagy intravénásan beadni.

Az előretöltött fecskendők kizárólag egyszer használhatók fel.

A Waylivra oldatot használat előtt meg kell vizsgálni. Az oldatnak átlátszónak és színtelennek vagy sárgás színűnek kell lennie. Ha az oldat zavaros vagy látható részecskéket tartalmaz, akkor nem adható be, és a készítményt vissza kell juttatni a gyógyszertárba.

Az injekció beteg vagy gondozó általi első beadását egy megfelelően képzett egészségügyi szakember irányítása mellett kell végezni. A beteget és/vagy a gondozót a gyógyszer beadására a betegtájékoztatóban szereplő útmutatások szerint kell kiképezni.

Beadás előtt az előretöltött fecskendőnek szobahőmérsékletre kell melegednie. A hűtőből (2 °C –– 8 °C) a felhasználás előtt legalább 30 perccel ki kell venni. Nem szabad más módszerrel felmelegíteni. Egy nagy levegőbuborék jelenléte normális jelenség. Nem szabad megpróbálni eltávolítani a levegőbuborékot.

Fontos az injekció helyének rendszeres váltogatása. Az injekció beadható például a hasba, a comb felső részébe vagy a felkar külső részébe. A felkarba csak egy másik személy tudja beadni az injekciót. Az injekciót nem tanácsos a derék területén, illetve más olyan helyre adni, ahol a beadási hely nyomásnak vagy a ruházat okozta dörzsölésnek van kitéve. A készítményt nem szabad beadni tetovált bőrfelületbe, májfoltba, anyajegybe, véraláfutásos vagy kiütéses területre, illetve olyan felületbe, ahol a bőr érzékeny, piros, kemény, véraláfutásos, sérült, égett vagy gyulladt.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Krónikus vagy ismeretlen eredetű thrombocytopenia. A kezelés thrombocytopenia (thrombocytaszám $< 140 \times 10^9$/l) esetén nem kezdhető meg.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Thrombocytopenia

A Waylivra nagyon gyakran okoz thrombocytaszám-csökkenést familiáris chylomicronaemia szindrómában szenvedő betegeknél, ami thrombocytopeniát eredményezhet (lásd 4.8 pont). Az alacsonyabb (70 kg alatti) testtömegű betegek hajlamosabbak a thrombocytopenia kialakulására a készítménnyel végzett kezelés alatt. A thrombocytopenia gondos monitorozása fontos a familiáris

chylomicronaemia szindrómában szenvedő betegek Waylivra-kezelése során (lásd 4.2 pont). A monitorozási gyakoriságra és az adag módosítására vonatkozó javaslatok az 1. táblázatban találhatók (lásd 4.2 pont).

Ha a thrombocytaszám 75 × 10^9/l alá csökken, akkor meg kell fontolni a thrombocyta aggregáció gátló készítmények/NSAID-ok/véralvadásgátlók alkalmazásának felfüggesztését. E gyógyszerek alkalmazását 50 × 10^9/l alatti thrombocytaszám esetén fel kell függeszteni (lásd 4.5 pont).

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy amennyiben a vérzés bármilyen jelét tapasztalják, például petechiákat, spontán véraláfutások keletkezését, subconjunctivalis vérzést vagy egyéb szokatlan vérzést (orrvérzést, ínyvérzést, véres székletet vagy szokatlanul erős menstruációs vérzést), tarkómerevséget, súlyos atípusos fejfájást vagy elhúzódó vérzést, akkor azonnal forduljanak orvosukhoz.

LDL-koleszterinszintek
A Waylivra-kezelés alatt az LDL koleszterin-szint emelkedhet, de általában a normál tartományon belül marad.

Renalis toxicitás
A volanezorszen és más subcutan vagy intravénásan alkalmazott antiszenz oligonukleotidok alkalmazása után renalis toxicitást figyeltek meg. Negyedévente javasolt a renalis toxicitás jeleinek monitorozása rutin vizeletcsík vizsgálat segítségével. Pozitív tesztcsík esetén a vesefunkció szélesebb körű vizsgálatára van szükség, például egy szérum kreatinin vizsgálatra és egy 24 órás vizeletgyűjtésre a proteinuria mértékének és a kreatinin-clearance meghatározásához. 500 mg/24 óra vagy azt meghaladó mértékű proteinuria, ≥ 0,3 mg/dl (26,5 µmol/l) mértékű, a normálérték felső határát meghaladó szérum kreatininszint-növekedés esetén, vagy amennyiben a CKD-EPI egyenlettel becsült kreatinin clearance ≤30 ml/perc/1,73 m^2, a kezelést fel kell függeszteni. A kezelést akkor is fel kell függeszteni, ha a fenti vizsgálatok ideje alatt a vesekárosodás okozta bármilyen panasz vagy klinikai tünet észlelhető.

Hepatotoxicitás
Más subcutan vagy intravénásan alkalmazott antiszenz oligonukleotidok alkalmazása után a májenzimszintek emelkedését figyelték meg. A májenzimszinteket és a bilirubinszintet negyedévente monitorozni kell a hepatotoxicitás kimutatása érdekében. A kezelést fel kell függeszteni, ha a GPT [ALAT] vagy a GOT [ASAT] értéke önmagában emelkedett, és szintje meghaladja a normálérték felső határának 8-szorosát vagy a normálérték felső határának 5-szörösét legalább két héten keresztül, vagy a normálérték felső határának 2-szeresét meghaladó bilirubinemelkedéssel vagy INR >1,5 értékkel kísért kisebb mértékű GPT [ALAT]- vagy GOT [ASAT]-szint emelkedés esetén. A kezelést a májkárosodásra vagy a hepatitisre utaló bármilyen panasz vagy klinikai tünet esetén is fel kell függeszteni.

Immunogenitás és gyulladás
A gyógyszerellenes antitestek jelenléte esetén nem mutattak ki a biztonságossági profil vagy a klinikai válasz megváltozására utaló semmilyen jelet. Amennyiben a gyógyszer elleni antitestek képződése mellett bármilyen klinikailag jelentős tünet gyanítható, akkor fel kell venni a kapcsolatot a forgalomba hozatali engedély jogosultjával az antitestvizsgálat megbeszélésére érdekében.

A gyulladást a vörösvértest-süllyedés negyedévenkénti vizsgálatával kell monitorozni.

Nátriumtartalom
A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 285 mg-os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Klinikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A volanezorszen és a citokróm P450 (CYP) enzimek és szubsztrátjai, induktorai és inhibitorai, illetve gyógyszertranszporterek között nem várhatók klinikailag releváns farmakokinetikai interakciók. Nem ismert, hogy a volanezorszen trigliceridszint-csökkentő hatása és az ebből esetlegesen következő gyulladáscsökkenés következtében normalizálódik-e a CYP enzim expressziója.

Klinikai vizsgálatokban a készítményt fibrátokkal és halolajjal kombinálva alkalmazták, amelyek nem befolyásolták a készítmény farmakodinámiáját, illetve farmakokinetikáját. A klinikai program időtartama alatt nem számoltak be gyógyszerinterakcióval kapcsolatos mellékhatásokról, az adatok azonban korlátozottak.

A gyógyszer alkohollal vagy ismert hepatotoxikus potenciállal bíró gyógyszerekkel (pl. paracetamollal) történő egyidejű alkalmazásának hatásai nem ismertek. Hepatotoxicitás tüneteinek jelentkezése esetén a hepatotoxikus gyógyszer alkalmazását abba kell hagyni.

Antithrombotikus gyógyszerek és a thrombocytaszámot esetlegesen csökkentő készítmények
Nem ismert, hogy a vérzés kockázata fokozódik-e a volanezorszen és a thrombocytaszámot csökkentő, illetve a thrombocyta-funkciót befolyásoló antithrombotikus gyógyszerek, illetve készítmények egyidejű alkalmazása esetén. 75×10^9/l alatti thrombocytaszám esetén megfontolandó a thrombocyta aggregáció gátló készítmények/NSAID-ok/antikoagulánsok leállítása, 50×10^9/l alatti thrombocytaszám esetén ezeket a készítményeket le kell állítani (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség
A volanezorszen terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ.

Állatkísérletek nem jeleztek direkt vagy indirekt káros hatásokat reproduktív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A volanezorszen alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás
Nem klinikai vizsgálatokban a volanezorszen szintje nagyon alacsony volt laktáló egerek anyatejében. A rendelkezésre álló, állatokban mért farmakodinámiás/toxikológiai adatok azt mutatták, hogy a volanezorszen nagyon alacsony mennyiségben választódik ki az anyatejbe (lásd 5.3 pont). A készítmény kismértékű orális biohasznosulása miatt nem valószínű, hogy az anyatejben lévő alacsony koncentráció a szoptatás következtében szisztémás expozíciót eredményezne a csecsemőnél.

Nem ismert, hogy a volanezorszen, illetve metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

Az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a volanezorszen-kezelést szakítják meg, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

Termékenység
A készítmény termékenységre gyakorolt hatására vonatkozó klinikai adatok nem állnak rendelkezésre. A volanezorszen egérben nem befolyásolta a termékenységet.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A volanezorszen nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása
Familiáris chylomicronaemia szindrómában szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban a kezelés során leggyakrabban jelentett mellékhatások közé tartozott a thrombocytaszám csökkenése, amely a betegek 29%-ánál, a thrombocytopenia, amely a betegek 21%-ánál (lásd 4.4 pont), valamint az injekció beadási helyén jelentkező reakciók, amelyek a betegek 82%-ánál fordultak elő a kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatokban.

A mellékhatások táblázatos felsorolása
A 2. táblázatban szerepelnek a III. fázisú vizsgálatokban, a familiáris chylomicronaemia szindrómában szenvedő betegeknél, subcutan adott volanezorszen mellett előforduló mellékhatások.

A mellékhatások gyakoriságát az alábbi kategóriák szerint határozták meg: nagyon gyakori (≥1/10), gyakori (≥1/100 – <1/10), nem gyakori (≥1/1000 – <1/100), ritka (≥1/10 000 – <1/1000), nagyon ritka (<1/10 000), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat: A familiáris chylomicronaemia szindrómában szenvedő betegeknél végzett vizsgálatok alatt előforduló mellékhatások összefoglalása (N = 87)

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopenia	Leukopenia Lymphopenia Eosinophilia Immunthrombocytopeniás purpura Spontán haematoma
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Immunizációs reakció Túlérzékenység Szérumbetegség-szerű reakció
Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek		Diabetes mellitus
Pszichiátriai kórképek		Insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Syncope Hypaesthesia Presyncope Retinális migrén Szédülés Tremor
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Conjunctivabevérzés Homályos látás
Érbetegségek és tünetek		Hypertonia Vérzés Haematoma Hőhullám
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Dyspnoe Pharyngealis oedema Sípoló légzés Epistaxis Köhögés Orrdugulás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hányinger Diarrhoea Hányás Puffadás Hasi fájdalom

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori
		Szájszárazság Gingivavérzés Szájüregi vérzés Parotis megnagyobbodás Dyspepsia Gingivaduzzanat
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Erythema Pruritus Kiütés Urticaria Hyperhidrosis Petechiák Ecchymosis Éjszakai izzadás Papula Bőr hypertrophia Arcduzzanat
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia	Arthralgia Végtagfájdalom Arthritis Csont- és izomrendszeri fájdalom Hátfájás Nyakfájdalom Állkapocsfájdalom Izomgörcs Ízületi merevség Myositis Peripheriás arthritis
Vese és húgyúti betegségek és tünetek		Haematuria Proteinuria
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Erythema az injekció helyén Fájdalom az injekció helyén Duzzanat az injekció helyén Elszíneződés az injekció helyén Induratio az injekció helyén Pruritus az injekció helyén Véraláfutás az injekció helyén Hidegrázás Oedema az injekció helyén	Hematoma az injekció helyén Asthenia Kimerültség Reakció az injekció helyén Láz Hypaesthesia az injekció helyén Haemorrhagia az injekció helyén Melegség az injekció helyén Szárazság az injekció helyén Sápadtság az injekció helyén Urticaria az injekció helyén Hólyagok az injekció helyén Rossz közérzet Melegségérzés Influenza-szerű betegség Diszkomfortérzés az injekció helyén Gyulladás az injekció helyén Csomó az injekció helyén Oedema Fájdalom Paraesthesia az injekció helyén Heg az injekció helyén Papula az injekció helyén

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori
		Kiütés az injekció helyén Nem szív eredetű mellkasi fájdalom Vérzés a vénapunkció helyén
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Vérlemezkeszám-csökkenés	Haemoglobinszint csökkenése Fehérvérsejt-szám csökkenése A vér emelkedett kreatininszintje A vér emelkedett karbamidszintje Csökkent kreatinin-clearance Emelkedett májenzimértékek Emelkedett INR-érték Transzaminázok emelkedett szintje
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Contusio

Kiválasztott mellékhatások leírása

Thrombocytopenia
A familiáris chylomicronaemia szindrómában szenvedő betegeknél végzett kulcsfontosságú III. fázisú vizsgálatban (az APPROACH vizsgálatban) a volanezorszennel kezelt familiáris chylomicronaemia szindrómában szenvedő betegek 75%-ánál és a placebóval kezelt betegek 24%-ánál mutattak ki a normál szint (140×10^9/l) alatti thrombocytaszámot. 100×10^9/l alatti thrombocytaszámot a volanezorszennel kezelt betegek 47%-ánál mutattak ki, míg a placebóval kezelt betegeknél ilyen mértékű csökkenés nem fordult elő. Az APPROACH vizsgálatban 5 betegnél kellett abbahagyni a kezelést, 2 betegnél a thrombocytaszám 25×10^9/l alá történő csökkenése miatt és 3 betegnél 50×10^9/l és 75×10^9/l közötti thrombocytaszám miatt. Ebben a vizsgálatban arról is beszámoltak, hogy a volanezorszennel kezelt betegeknél a thrombocytaszám csökkenését 11 betegnél (33%) jelentették, szemben a placebót kapó 1 beteggel (3%), thrombocytopeniát pedig 4 betegnél (12%) jelentettek, míg a placebocsoportban egyet sem.

A vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésében (CS7) a thrombocytaszám igazolt csökkenését a normál (140×10^9/l) érték alá 52 betegnél (79%) figyelték meg, beleértve 37 beteget (74%) a kezelésben még nem részesült betegek csoportjából. Igazolt, 100×10^9/l alá történő csökkenést 33 betegnél (50%) figyeltek meg, beleértve 24 (48%) kezelésben még nem részesült beteget. A nyílt elrendezésű kiterjesztésben 11 beteg hagyta abba a kezelést thrombocytopenia és thrombocytákkal kapcsolatos események miatt. Egyik betegnél sem lépett fel súlyos vérzéses esemény, és a kezelés leállítását követően visszaállt a normál thrombocytaszám és glükokortikoidok adása orvosilag indokolt volt. Ebben a nyílt elrendezésű, kiterjesztési vizsgálatban 16 betegnél (24%) jelentették a thrombocytaszám csökkenését, és 14 betegnél (21%) thrombocytopeniát.

Az APPROACH vizsgálat és a CS7 vizsgálat összevont adatai alapján 25 betegnél (29%) jelentették a thrombocytaszám csökkenését, és 18 betegnél (21%) thrombocytopeniát.

Immunogenitás
A III. fázisú klinikai vizsgálatokban (a CS16-ban és az APPROACH vizsgálatban) a volanezorszennel kezelt betegek 16 és 33%-ánál volt pozitív a gyógyszerellenes antitest-vizsgálat 6, illetve 12 hónapos kezelés alatt. A gyógyszer elleni antitestek megjelenése nem okozta a biztonságossági profil vagy a klinikai válasz megváltozását, ezek azonban csak a korlátozottan rendelkezésre álló, hosszú távú adatokon alapuló eredmények (lásd 4.4 pont).

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók

Az injekció beadásának helyén fellépő reakció, amelyet több mint 2 napig tartó bármilyen helyi bőrreakcióként definiáltak, a volanezorszennel kezelt betegek 79%-ánál fordult elő az APPROACH vizsgálatban és 81%-nál a vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésében (CS7). Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók a volanezorszennel kezelt betegek 80%-ánál fordultak elő mindkét vizsgálatot figyelembe véve. E helyi reakciók többsége enyhe volt, és jellemzően az alábbi tünetek közül eggyel vagy többel jártak: erythema, fájdalom, pruritus vagy helyi duzzanat. Az injekció helyén fellépő reakciók nem minden injekció alkalmával fordultak elő, és 1 betegnél vezettek a kezelés leállításához az APPROACH vizsgálatban, illetve 1 betegnél a nyílt elrendezésű kiterjesztésében (CS7).

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A készítmény túladagolásával kapcsolatban nincs klinikai tapasztalat. Túladagolás esetén a betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani, és szükség esetén szupportív kezelést kell biztosítani. A túladagolás tünetei várhatóan általános tünetekre és az injekció beadásának helyén kialakuló reakciókra korlátozódnak.

A hemodialízis valószínűleg nem hatásos, mivel a volanezorszen gyorsan eloszlik a sejtekben.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: lipidszintet módosító anyagok, egyéb lipidszintet módosító anyagok, ATC-kód: C10AX18

Hatásmechanizmus

A volanezorszen egy antiszenz oligonukleotid, amely gátolja a triglicerid-metabolizmust, valamint a chylomicronok és a trigliceridben gazdag egyéb lipoproteinek hepaticus clearance-ét szabályozó apoC-III kialakulását. A volanezorszen szelektíven kötődik az apoC-III messenger RNS 3′ nem transzlálódó régiójához a 489-508 bázispozícióban, és ezáltal az mRNS degradációját okozza. A kötődés megakadályozza az apoC-III protein transzlációját, így egy triglicerid-clearance inhibitor hatása kiesik, és lehetővé válik egy LPL-független metabolikus útvonal.

Farmakodinámiás hatások

A Waylivra hatása a lipidparaméterekre
A familiáris chylomicronaemia szindrómában szenvedő betegekkel végzett III. fázisú APPROACH vizsgálatban a Waylivra csökkentette az éhgyomri trigliceridszintet, az összkoleszterinszintet, a nem- HDL koleszterinszintet, az apoC-III és az apoB-48, valamint a chylomicron trigliceridszintet, és növelte az LDL koleszterin--, a HDL koleszterin-- és az apoB-szintet (lásd 3. táblázat).

3. táblázat: A lipidparaméterek átlagos kiindulási értéke és százalékban kifejezett változása a kiindulástól a 3. hónapig

Lipidparaméter (apoC-III, apoB, apoB-48 g/l; koleszterin, trigliceridek mmol/l)	**Placebo (N = 33)**		**Volanezorszen 285 mg (N = 33)**	
	Kiindulás	%-os változás	Kiindulás	%-os változás

Trigliceridek	24,3	+24%	25,6	-72%
Összkoleszterin	7,3	+13%	7,6	-39%
LDL-C	0,72	+7%	0,73	+139%
HDL-C	0,43	+5%	0,44	+45%
Nem HDL-C	6,9	+14%	7,1	-45%
ApoC-III	0,29	+6%	0,31	-84%
ApoB	0,69	+2%	0,65	+20%
ApoB-48	0,09	+16%	0,11	-75%
Chylomicron trigliceridek	20	+38%	22	-77%

A szív elektrofiziológiájára gyakorolt hatások
A maximális javasolt adag (285 mg subcutan injekció) után kialakuló csúcs plazmakoncentráció (C_{max}) 4,1-szeresét eredményező volanezorszen-koncentráció nem nyújtotta meg a szívfrekvenciára korrigált QT-(QTc) intervallumot.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Familiáris chylomicronaemia szindrómában szenvedő betegeknél végzett APPROACH vizsgálat
Az APPROACH vizsgálat 66, familiáris chylomicronaemia szindrómában szenvedő beteggel végzett 52 hetes, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus klinikai vizsgálat, amelynek keretében a subcutan injekcióban adott 285 mg volanezorszen hatását értékelték (33 beteget kezeltek volanezorszennel és 33 kapott placebót). A fő bevonási kritériumok közé tartozott a diagnosztizált familiáris chylomicronaemia szindróma (1-es típusú hyperlipoproteinaemia) és a kórtörténetben szereplő, dokumentált tejszerű szérummal bizonyított chylomicronaemia vagy dokumentált éhgyomri TG mérés (≥ 880 mg/dl) kombinációja.
A familiáris chylomicronaemia szindróma diagnózisához az alábbiak legalább egyikének dokumentált fennállása szükséges:
a) Igazolt homozigóta, kevert vagy kettős heterozigóta az 1-es típusú betegséget okozó ismert funkciókiesési génmutációkra nézve (pl. az LPL, az APOC2, a GPIHBP1 vagy az LMF1 gének mutációja vonatkozásában)
b) Heparin adása után a plazma LPL aktivitása a normálérték ≤ 20%-a.
A szűrést megelőző két éven belül Glybera-t szedő betegek nem vehettek részt a vizsgálatban.

A 33, volanezorszennel kezelt beteg közül 19-en csinálták végig a 12 hónapos kezelést. Közülük 13-nál dózismódosítást kellett végezni vagy szünetet kellett beiktatni. A 13 betegből 5-nél szünetet kellett beiktatni, 5-nél dózismódosításra került sor és 3-nál mindkettőre szükség volt.

A betegek átlagéletkora 46 év volt (20–75 év között; 5 beteg volt ≥65 éves); 45% férfi; 80% fehér bőrű, 17% ázsiai és 3% más rasszba tartozó beteg. Az átlagos testtömegindex 25 kg/m^2 volt. A betegek 76%-ánál szerepelt az anamnézisben dokumentált pancreatitis, diabetes a betegek 15%-ánál fordult elő, a betegek 21%-ánál rögzítették lipaemia retinalis korábbi előfordulását, és a betegek 23%-ánál dokumentálták eruptív xanthomák korábbi kialakulását. A diagnózis időpontja átlagosan a 27 éves kor volt, és a betegek 23%-ánál nem volt ismert FCS genetikai mutáció.

A vizsgálatba való belépéskor a betegek 55%-a kapott valamilyen lipidcsökkentő kezelést (48%-uk fibrátot, 29%-uk halolajat, 20%-uk HMG-CoA reduktáz-inhibitort), 27% szedett fájdalomcsillapítót, 20%-uk szedett thrombocytaaggregáció-gátlót és 14%-uk étrendkiegésztítőt. A betegek beállított lipidcsökkentő kezelésén a vizsgálat folyamán nem változtattak. A betegeknél a vizsgálatot megelőző 4 hét során, illetve a vizsgálat folyamán tilos volt plazmaferezist végezni. A betegek 11%-a korábban, átlagosan a vizsgálat megkezdése előtt 8 évvel génterápiában (pl. alipogén tiparvovek kezelésben) részesült a lipoprotein-lipáz hiány miatt. Egy 6 hetes diétás bevezető fázis után az átlagos éhgyomri trigliceridszint a kiinduláskor 2209 mg/dl (25,0 mmol/l) volt. A diéta tartását és az alkoholtól való tartózkodást a vizsgálat folyamán rendszeres tanácsadással erősítették meg a betegeknél.

A Waylivra a trigliceridszint statisztikailag szignifikáns csökkenését okozta a placebóhoz képest az elsődleges hatásossági végpont alapján, ami az éhgyomri trigliceridszint százalékos változása volt a vizsgálat megkezdése és a 3. hónap között. Ezenkívül a *post-hoc* elemzés alapján csökkent a pancreatitis előfordulási gyakorisága az 52 hetes kezelési időszak alatt (4. táblázat).

Az elsődleges hatásossági végpont időpontjában a volanezorszen-kezelés és a placebo között az átlagos éhgyomri trigliceridszint százalékos különbsége -94% volt (95%-os CI: -122%, 67%; p<0,0001), a volanezorszent kapó betegeknél a kiinduláshoz képest 77%-os csökkenéssel (95%-os CI: -97, -56) a placebót kapó betegeknélpedig 18%-os emelkedéssel (95%-os CI: -4, 39) (4. táblázat).

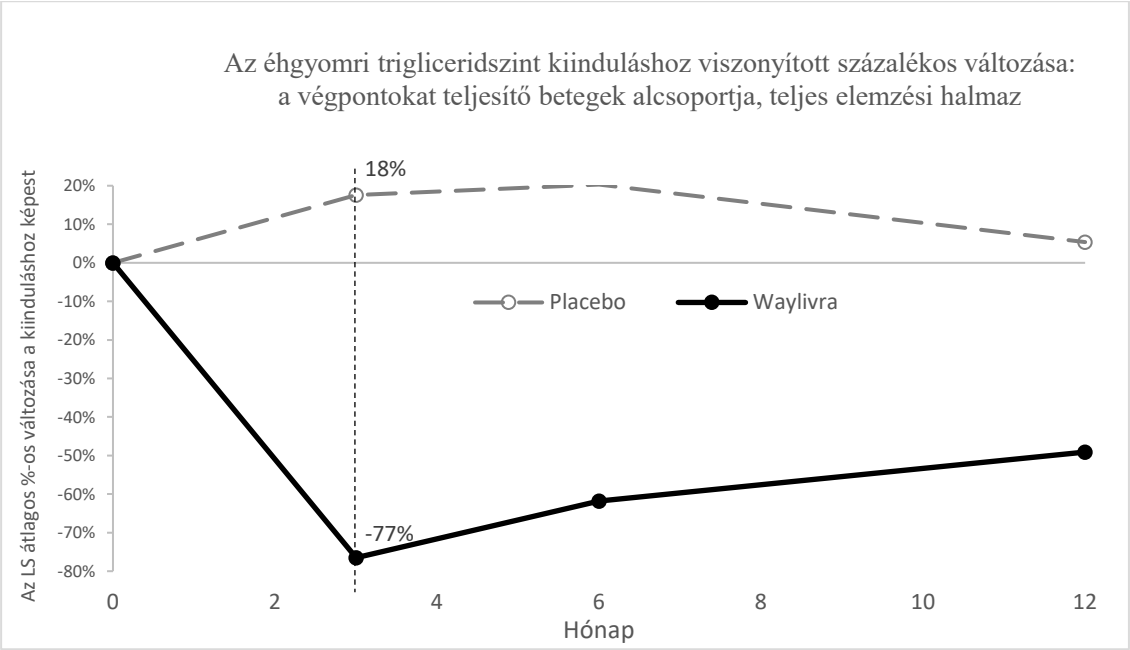
4. táblázat: Az éhgyomri trigliceridszint átlagos változása a kiinduláshoz képest a familiáris chylomicronaemia szindrómában szenvedő betegekkel végzett III. fázisú, placebokontrollos vizsgálat (APPROACH) 3. hónapja végén

	Placebo (N = 33)	**Volanezorszen 285 mg (N = 33)**	**A változás relatív különbsége a placebóhoz képest**
LS átlagos százalékos változása (95%-os CI)	+18% (-4, 39)	-77% (-97, -56)	-94%* (-122, -67)
LS átlagos abszolút változása (95%-os CI) mg/dl vagy mmol/l	+92 (-301, +486) mg/dl +1 (-3, +5) mmol/l	-1712 (-2094, -1330) mg/dl -19 (-24, -15) mmol/l	-1804 (-2306, -1302) mg/dl -20 (-26, -15) mmol/l

*p-érték <0,0001 (elsődleges hatásossági végpont)
Eltérés = [volanezorszen %-os változása – placebo %-os változása] LS átlaga (ANCOVA modell)

A csökkenés gyorsan kialakult, és a placebóhoz viszonyított különbség már a 4 héten látható volt. A maximális válasz 12 hét után alakult ki, és a trigliceridszint klinikailag és statisztikailag is jelentős csökkenését eredményezte, amely 52 héten keresztül fennmaradt (1. ábra). Az átlagos éhgyomri trigliceridszint százalékos változása szignifikánsan eltért a volanezorszen és a placebokaron a 3., a 6. és a 12. hónapban. A volanezorszen-karon volt olyan beteg, aki nem kapta végig a gyógyszert, de az 52 hetes vizsgálat alatt visszatért az értékelések elvégzésére. A rétegzési faktorok, vagyis az egyidejű omega-3 zsírsav- vagy fibrátkezelés jelenléte vagy hiánya szempontjából nem volt szignifikáns különbség a terápiás hatásban.

1. ábra: Az éhgyomri trigliceridszint százalékos változásának LS átlaga -a familiáris chylomicronaemia szindrómában szenvedő betegeknél végzett III. fázisú (APPROACH) vizsgálatban



Az ábrán az éhgyomri trigliceridszint kiinduláshoz viszonyított százalékos változásának LS átlaga látható a megfigyelt adatok alapján.
Eltérés = [volanezorszen %-os változása – placebo %-os változása] LS átlaga (ANCOVA modell)
Az ANCOVA modell alapján kapott p-érték < 0,0001 a 3. (elsődleges hatásossági végpont), a 6. és a 12. hónapban

A trigliceridszint változására vonatkozó további hatásossági eredmények az 5. táblázatban találhatók. A volanezorszent kapó betegek többségénél a trigliceridszint klinikailag jelentős csökkenése volt tapasztalható.

5. táblázat: A trigliceridszint változására vonatkozó további hatásossági eredmények az APPROACH vizsgálatban (elsődleges végpont a 3. hónapban)

Paraméter a 3. hónapban[a]	**Placebo (N = 31)**	**Volanezorszen 285 mg (N = 30)**
A <750 mg/dl (8,5 mmol/l) éhgyomri trigliceridszinttel rendelkező betegek százalékos aránya[b]*	10%	77%
Az éhgyomri trigliceridszint ≥40%-os csökkenését tapasztaló betegek százalékos aránya[c]**	9%	88%

[a] A 3. havi végpontot a 12. (78. nap) és a 13. hét (85. nap) éhgyomri vizsgálatainak átlagaként határozták meg. Ha az 1. vizit kimaradt, akkor a második vizitet vették a végpontnak.
[b] A százalékszámításnál a nevező a teljes elemzési halmazban szereplő, ≥ 750 mg/dl (vagy 8,5 mmol/l) kiindulási éhgyomri trigliceridszinttel rendelkező összes beteg száma volt az egyes kezelési csoportokban.
[c] A százalékszámításnál a nevező az összes beteg száma volt az egyes kezelési csoportokban.
* p-érték = 0,0001
**p-érték < 0,0001
A p-értékek a kezelés logisztikus regressziós modelljéből származnak; a faktorok a pancreatitis jelenléte, valamint omega-3-zsírsavakkal és/vagy fibrátokkal történő egyidejű kezelés jelenléte; a kovariáns a kiindulási éhgyomri trigliceridszint logaritmikus transzformációja.

Az APPROACH vizsgálatban a pancreatitis számszerű előfordulási gyakorisága kisebb volt a volanezorszennel kezelt betegeknél, mint a placebocsoportban (3 beteg 4 esemény a 33 beteget magában foglaló placebo csoportban, szemben 1 beteg 1 eseménnyel a 33 beteget magában foglaló volanezorszen csoportban).

A korábban visszatérő pancreatitisben szenvedő betegek (a vizsgálat 1. napját megelőző 5 év során ≥2 esemény) elemzése alapján a volanezorszen csoportban a pancreatitises események jelentős csökkenése volt kimutatható a placebocsoporthoz képest (p = 0,0242). A volanezorszen csoportban a 7 beteg közül, akinél 24 alkalommal fordult elő igazolt pancreatitis az elmúlt 5 évben, egy betegnél sem fordult elő pancreatitis az 52 hetes kezelési időszak alatt. A placebo csoportban a 4 beteg közül, akinél 17 alkalommal fordult elő igazolt pancreatitis az elmúlt 5 évben, 3 betegnél fordult elő 4 pancreatitis az 52 hetes kezelési időszakban.

A familiáris chylomicronaemia szindrómában szenvedő betegeknél végzett vizsgálat nyílt kiterjesztése

A CS7 egy multicentrikus, nyílt, III. fázisú, familiáris chylomicronaemia szindrómában szenvedő betegekkel végzett vizsgálat a volanezorszen adagolás és tartós adagolás biztonságosságának és hatásosságának értékelésére. Minden bevont beteg részt vett az APPROACH vizsgálatban vagy a CS16 vizsgálatban, vagy familiáris chylomicronaemia szindrómában szenvedő új betegek voltak, akik a heti egyszeri vagy a korábbi vizsgálatukban meghatározott biztonságossági vagy tolerálhatósági okból csökkentett gyakoriságú volanezorszen 285 mg kezelés előtt részt vettek a kvalifikációs értékeléseken. Összesen 68 beteget kezeltek ebben a vizsgálatban, beleértve 51 még nem kezelt beteget, 14 beteget, akik volanezorszent kaptak a CS6 vizsgálatban és 3 beteget, akik a CS16 vizsgálatban kaptak volanezorszent. Ötven betegnél fel kellett függeszteni a kezelést, 45-nél dózismódosításra került sor és 41-nél mindkettőre szükség volt.

A CS7 vizsgálat adatait a 6. táblázat tartalmazza. Az éhgyomri trigliceridszint változása az eredeti vizsgálat kiindulásától a nyílt kiterjesztés 3. hónapjának végéig az APPROACH és a CS16 vizsgálatban a volanezorszen-csoportokban sorrendben -49,2% és -64,9% volt. Az éhgyomri trigliceridszint változása az eredeti vizsgálat kiindulási értékeihez képest a nyílt kiterjesztés 6., 12. és 24. hónapjában az APPROACH vizsgálatban a volanezorszen-csoportokban sorrendben -54,8%, -35,1% és -50,2% volt.

6. táblázat: Az éhgyomri trigliceridszint összefoglalása (átlag (SD, SEM), mg/dl) az idő függvényében az CS7 vizsgálatban (N = 68)

Időpont	**Még nem kezelt csoport (a nyílt vizsgálat megkezdésekor[a], N = 51)**			**APPROACH -volanezorszen (az eredeti vizsgálat megkezdésekor[a], N = 14)**			**CS16-volanezorszen (az eredeti vizsgálat megkezdésekor[a], N = 3)**		
	n	**Megfigyelt érték**	**%-os változás a kiinduláshoz képest**	**n**	**Megfigyelt érték**	**%-os változás a kiinduláshoz képest**	**n**	**Megfigyelt érték**	**%-os változás a kiinduláshoz képest**
Kiindulás[a]	51	2341 (1193; 167)	-	14	2641 (1228; 328)	-	3	2288 (1524; 880)	-
3. hónap	47	804 (564; 82)	-59,8 (37,0; 5,4)	14	1266 (812; 217)	-49,2 (34,8; 9,3)	3	855 (651; 376)	-64,9 (9,1; 5,3)
6. hónap	49	1032 (695; 99)	-45,5 (42,9; 6,1)	13	1248 (927; 257)	-54,8 (23,8; 6,6)	3	1215 (610; 352)	-43,0 (19,7; 11,4)

12. hónap	45	1332 (962, 143)	-36,3 (44,2, 6,6)	12	1670 (1198; 346)	-35,1 (45,6; 13,2)	3	1351 (929, 536)	-41,6 (36,3, 21,0)
15. hónap	34	1328 (976, 167)	-35,6 (48,1, 8,2)	10	1886 (1219; 386)	-26,5 (57,4; 18,1)	2	1422 (190, 135)	3,4 (23,3, 16,5)
18. hónap	27	1367 (938, 181)	-37,5 (45,6, 8,8)	7	1713 (1122; 424)	-38,4 (32,2; 12,2)	2	1170 (843, 596)	-24,0 (31,9, 22,6)
24. hónap	21	1331 (873, 190)	-40,5 (47,4, 10,3)	5	1826 (1743, 780)	-50,2 (32,2, 14,4)	2	1198 (1177, 832)	-26,3 (56,0, 39,6)

[a]A kezelésben korábban még nem részesült csoport kiindulási értékeit a nyílt CS7 vizsgálat során mérték, az APPROACH volanezorszen és a CS16 volanezorszen csoportok eredményeit a megfelelő eredeti vizsgálatok adataiból vették át.

Idősek

A volanezorszennel végzett randomizált kontrollos klinikai vizsgálatokban 4, 65 éves, familiáris chylomicronaemia szindrómában szenvedő beteg vett részt (II. fázisú CS2 vizsgálat 1 beteg, APPROACH vizsgálat 3 beteg) és a nyílt vizsgálat kiterjesztésében (CS7 vizsgálatban) pedig 6, 65 éves és idősebb beteg vett részt. E betegek és a fiatalabbak között nem figyeltek meg általános különbséget a biztonságosságban és a hatásosságban, ebben a betegcsoportban azonban csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyezt a volanezorszen vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően familiáris chylomicronaemia szindrómában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.
Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Subcutan beadást követően a volanezorszen plazma csúcskoncentrációja általában 2–4 óra alatt alakul ki. A volanezorszen abszolút biohasznosulása egyszeri subcutan alkalmazást követően körülbelül 80% (minden valószínűség szerint magasabb, mivel a számításhoz 0–24 órás AUC-értéket használtak, és a volanezorszen felezési ideje >2 hét).

Familiáris chylomicronaemia szindrómában szenvedő betegeknek adott heti egyszeri 285 mg dózis után a becsült mértani átlag (a mértani átlag variációs koefficiense (%)) C_{max} dinamikus egyensúlyi állapotban 8,92 µg/ml (35%), az $AUC_{0\text{-}168h}$ érték 136 µg*h/ml (38%) és a C_{trough} 127 ng/ml (58%) azoknál a betegeknél, akiknél nem termelődtek a gyógyszer elleni antitestek. A 285 mg volanezorszen alternatív, kétheti adagolása esetén a $C_{trough,ss}$ körülbelül 58,0 ng/ml volt, a C_{max} és az AUC értékek hasonlóak voltak a heti egyszeri adagolási sémánál mért értékekhez.

Eloszlás

A volanezorszen subcutan vagy intravénás beadást követően minden vizsgált fajban gyorsan és nagymértékben eloszlott a szövetekben. A becsült dinamikus egyensúlyi megoszlási térfogat (V_{ss}) familiáris chylomicronaemia szindrómában-szenvedő betegeknél 330 l. A volanezorszen nagymértékben (>98%) és koncentrációfüggetlen módon kötődik a humán plazmafehérjékhez.

In vitro vizsgálatokban kimutatták, hogy a volanezorszen nem szubsztrátja, illetve nem inhibitora a P-glikoproteinnek (P-gp-nek), a BCRP-nek (breast cancer resistance proteinnek), a szerves (organikus) aniontranszporter polipeptideknek (OATP1B1, OATP1B3), az epesavas só exportáló pumpának (BSEP), a szerves (organikus) kation-transzportereknek (OCT1, OCT2) vagy a szerves (organikus) anion transzportereknek (OAT1, OAT3).

Biotranszformáció

A volanezorszen nem szubsztrátja a CYP metabolizmusnak, és a szövetekben az endonukleázok segítségével rövidebb oligonukleotidokra metabolizálódik, amelyek aztán az exonukleázok segítségével tovább metabolizálódnak. A keringésben a változatlan formájú volanezorszen a fő alkotórész.

In vitro vizsgálatok alapján a volanezorszen nem inhibitora a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, illetve a CYP3A4 enzimeknek, valamint nem induktora a CYP1A2, CYP2B6 vagy a CYP3A4 enzimeknek sem.

Elimináció

Az elimináció során a készítmény a szövetekben metabolizálódik, és a vizelettel választódik ki. Emberben a subcutan beadott anyavegyület kevesebb mint 3%-a nyerhető vissza a vizeletből a beadástól számított 24 óra elteltével. Az anyavegyület és az 5- és 7-mer rövidebb láncú metabolitok alkotják a vizeletben megtalálható oligonukleotidok 26, illetve 55%-át. Subcutan beadást követően a terminális eliminációs felezési idő körülbelül 2–5 hét.

Állatoknál a volanezorszen eliminációja lassú, és főként a vizelettel történik, ami – főként a szövetekbe irányuló – gyors plazma clearance-re utal. Mind a volanezorszent, mind a rövidebb oligonukleotid metabolitjait (főként a (3'- vagy 5'-delécióval keletkező) 7-mer metabolitokat) azonosították a humán vizeletben.

Linearitás/nem-linearitás

A volanezorszen egy és több dózisának egészséges önkénteseknél és hypertrigliceridaemiás betegeknél történő farmakokinetikai vizsgálata során kimutatták, hogy a volanezorszen C_{max}-értéke a 100–400 mg-os dózistartományban dózisfüggő, az AUC-érték pedig az arányosnál valamelyest nagyobb mértékben dózisfüggő ugyanebben a dózistartományban. A dinamikus egyensúlyi állapot a volanezorszen adagolásának megkezdésétől számított körülbelül 3 hónap után alakult ki. A C_{trough}-érték alapján (7–14-szeres) akkumuláció volt megfigyelhető és a C_{max}-vagy az AUC-érték csak kismértékben vagy egyáltalán nem növekedett heti egyszeri 200–400 mg dózis sc. alkalmazásakor. Az AUC és a C_{max}-érték alapján bizonyos mértékű akkumuláció volt megfigyelhető az 50–100 mg dózistartományban is. Mivel a beadott adag kéthetente 285 mg vagy hetente 142,5 mg, a klinikai vizsgálatban végzett többszörös adagolás esetén a C_{max}, illetve az AUC-érték kismértékű növekedése várható.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás
Egy populációs farmakokinetikai elemzés eredménye arra utal, hogy az enyhe és közepes fokú vesekárosodás nincs klinikailag releváns hatással a volanezorszen szisztémás expozíciójára. Súlyos vesekárosodásra vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

Májkárosodás
A volanezorszen farmakokinetikája a májkárosodásban szenvedő betegekben nem ismert.

Életkor, nem, testtömeg és rassz
Populációs farmakokinetikai elemzés alapján az életkor, a testtömeg, a nem, illetve a rassz nincs klinikailag releváns hatással a volanezorszen expozíciójára. 75 évnél idősebb betegekről csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

Az anti-volanezorszen antitestek megjelenése befolyásolja a farmakokinetikát

A volanezorszenhez kötődő antitestek kialakulása az összC$_{trough}$-értéket 2–19-szeresére növelte.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra- és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Cynomolgus majmokban végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban a thromboctytaszám dózis- és időfüggő csökkenését figyelték meg. A csökkenés fokozatos volt, önfenntartó, és nem csökkent ártalmas szintig. A készítménnyel kezelt csoportokban egyes majmoknál súlyos thrombocytopeniát észleltek a 9 hónapos vizsgálat során klinikailag releváns expozíció mellett, és ezt klinikai vizsgálatokban is megfigyelték. A thrombocytaszám csökkenése nem volt akut, és nem csökkent 50 000 sejt/µl alá. A kezelés leállítása után a thrombocytaszám visszaállt, azonban a kezelés újrakezdése után néhány majomnál 50 000 sejt/µl alá csökkent. Rágcsálókban végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban is megfigyelték a thrombocytaszám csökkenését. A megfigyelt thrombocytaszám-csökkenés kialakulásának mechanizmusa jelenleg nem ismert.

Nem klinikai vizsgálatokban a laktáló egerek anyatejében nagyon alacsony volt a volanezorszen szintje. Az egerek anyatejében a koncentráció >800-szor alacsonyabb volt, mint az anyai májban megfigyelt effektív szöveti koncentráció. A volanezorszen kismértékű biohasznosulása miatt nem valószínű, hogy az ilyen alacsony koncentrációk a szoptatás következtében szisztémás expozíciót eredményeznének (lásd 4.6 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-hidroxid (a pH beállításához)
Sósav (a pH beállításához)
Injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

A készítmény kivehető a hűtőszekrényből, és az eredeti csomagolásban szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on) legfeljebb 6 hétig tárolható. Ebben a 6 hetes időszakban szükség szerint tárolható hűtve és szobahőmérsékleten is (legfeljebb 30 °C-on). A készítményt azonnal ki kell dobni, ha a hűtőszekrényből történő első kivételtől számított 6 héten belül nem használták fel.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8 °C) tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozában tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egyadagos, I-es típusú üvegből készült előretöltött fecskendő, szilikonozott klórbutil gumidugóval, ráerősített tűvel és kupakkal, 1,5 ml oldat beadásához elegendő töltettel.

Egy előretöltött fecskendőt, illetve 4 (4-szer 1 darabos csomagolást) előretöltött fecskendőt tartalmazó kiszerelések vannak forgalomban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A készítményt használat előtt meg kell vizsgálni. Az oldatnak átlátszónak és színtelennek vagy sárgás színűnek kell lennie. Ha az oldat zavaros vagy látható részecskéket tartalmaz, akkor nem adható be, és a gyógyszert vissza kell juttatni a gyógyszertárba.
Az előretöltött fecskendő csak egyszer használható, és a használatot követően az éles hulladékok tárolására szolgáló dobozba kell helyezni a közösségi irányelvek szerinti ártalmatlanításhoz.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
St. James House
72 Adelaide Road, Dublin 2
D02 Y017
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1360/001
EU/1/19/1360/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. május 3.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. február 14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Almac Pharma Services (Ireland) Ltd
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Írország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Waylivra egyes tagállamokban történő engedélyezése előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának jóvá kell hagyatnia a tájékoztató program tartalmát és formáját, a kommunikációs csatornákat, a terjesztési módokat és a program további részleteit az adott ország illetékes szabályozó hatóságával.

A program célja a thrombocytopenia és a vérzés kockázatának és a thrombocytaszám monitorozására vonatkozó javaslat, valamint a dózis gyakoriságának módosítására vonatkozó algoritmus részleteinek ismertetése.

A Forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden tagállamban, ahol a Waylivra-t engedélyezik, az összes egészségügyi szakember, beteg és gondozó, aki felírhatja, kiadhatja vagy használhatja a Waylivra-t, hozzáférjen/rendelkezésre álljon számára az alábbi tájékoztató csomag:

- Orvosoknak szóló tájékoztató anyag
- Betegtájékoztató csomag

- **Az orvosoknak szóló tájékoztató anyagnak** az alábbiakat kell tartalmaznia:
  - A készítmény alkalmazási előírása
  - Az egészségügyi szakembereknek szóló útmutató

- **Az egészségügyi szakembereknek szóló útmutatónak** az alábbi kulcsfontosságú információkat kell tartalmaznia:
  - A thrombocytopeniára és a súlyos vérzésre vonatkozó releváns információk
  - A thrombocytopenia és a vérzés kockázatának kitett (pl. a 70 kg alatti) populációra, valamint a Waylivra ellenjavallataival érintett populációra (pl. krónikus vagy ismeretlen eredetű thrombocytopeniában szenvedő betegekre) vonatkozó részletek
  - A thrombocytaszám kezelés előtti és alatti monitorozására, valamint a dózismódosításra vonatkozó javaslatok.
  - A betegeket tájékoztatni kell a thrombocytopenia előfordulásának lehetőségéről, és fel kell hívni a figyelmüket arra, hogy vérzés esetén azonnal orvoshoz kell fordulniuk. Arra is fel kell hívni a figyelmüket, hogy olvassák el a betegtájékoztatót és a betegeknek/gondozóknak szóló útmutatót.
  - A felírt terápia időtartamának arányosnak kell lennie a volanezorszen adagolási és a kezelés hatásának követési gyakoriságával, és ösztönöznie kell az adherenciát.
  - Az FCS betegnyilvántartásra és az Engedélyezés utáni beavatkozással gyógyszerbiztonsági (PASS) vizsgálatra, valamint az ezekben való közreműködés fontosságára vonatkozó információk.

- **A betegtájékoztató csomagnak** az alábbiakat kell tartalmaznia:
  - A készítmény betegtájékoztatója
  - A betegeknek/gondozóknak szóló útmutató

- **A betegeknek/gondozóknak szóló útmutatónak** az alábbi kulcsfontosságú üzeneteket kell tartalmaznia:
  - A thrombocytopeniára és a súlyos vérzésre vonatkozó releváns információk
  - A thrombocytaszám monitorozásának fontossága
  - A thrombocytaszám alapján esetleges dózismódosítás vagy a kezelés felfüggesztésének lehetősége
  - A thrombocytopenia tüneteinek ismerete és figyelése, illetve az azonnali, szakembertől történő segítség kérésének fontossága
  - Az FCS betegnyilvántartásra és a PASS vizsgálatra vonatkozó információk, valamint az ezekben való közreműködésre vonatkozó felhívás.
  - Bármilyen mellékhatás egészségügyi szakembernek történő jelentésének szükségessége

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	**Lejárat napja**
Engedélyezés utáni beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS): a forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet benyújtó vállalatnak vizsgálnia kell a Waylivra javasolt dózisban és algoritmus szerinti alkalmazásának biztonságosságát a thrombocytopenia és a vérzés (előfordulási gyakoriság, súlyosság és kimenetel) szempontjából -a familiáris chylomicronaemia szindrómban szenvedő betegeknél, illetve vizsgálnia kell a thrombocytaszám monitorozására és a dózismódosításra vonatkozó javaslatok betartását. A vizsgálati eredményekről nyilvántartást kell készítenie, és az eredményeket be kell nyújtania. A forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet benyújtó vállalat köteles a betegeket hosszú távon követni, és azt a nyilvántartásban vezetni.	2026. 3. negyedév

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ – EGY DARABOS KISZERELÉS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Waylivra 285 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
volanezorszen

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg nátrium-volanezorszent (amely 190 mg volanezorszennek felel meg) tartalmaz milliliterenként.
285 mg volanezorszent tartalmaz, egyadagos előretöltött fecskendőnként, 1,5 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Injekcióhoz való víz, sósav és nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció
Egy darab előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható! Szobahőmérsékleten tárolható legfeljebb 6 hétig.
A hűtőből való első kivétel dátuma:

A fénytől való védelem érdekében a fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
St. James House
72 Adelaide Road, Dublin 2
D02 Y017
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1360/001
EU/1/19/1360/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Waylivra

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ – TÖBB DARABOS CSOMAGOLÁS BLUE BOX-SZAL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Waylivra 285 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
volanezorszen

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg nátrium-volanezorszent (amely 190 mg volanezorszennek felel meg) tartalmaz milliliterenként,.
285 mg volanezorszent tartalmaz, egyadagos előretöltött fecskendőnként, 1,5 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Injekcióhoz való víz, sósav és nátrium-hidroxid

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Több darabos kiszerelés: 4 db (4-szer 1) előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható! Szobahőmérsékleten tárolható legfeljebb 6 hétig.
A fénytől való védelem érdekében a fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.

St. James House
72 Adelaide Road, Dublin 2
D02 Y017
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1360/001
EU/1/19/1360/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Waylivra

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BELSŐ DOBOZ – TÖBB DARABOS KISZERELÉS BLUE BOX NÉLKÜL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Waylivra 285 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
volanezorszen

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg nátrium-volanezorszent (amely 190 mg volanezorszennek felel meg) tartalmaz milliliterenként.
285 mg volanezorszent tartalmaz, egyadagos előretöltött fecskendőnként, 1,5 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Injekcióhoz való víz, sósav és nátrium-hidroxid

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Egy darab előretöltött fecskendő. A több darabos kiszerelés része, külön nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható! Szobahőmérsékleten tárolható legfeljebb 6 hétig.
A hűtőből való első kivétel dátuma:

A fénytől való védelem érdekében a fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
St. James House
72 Adelaide Road, Dublin 2
D02 Y017
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1360/001
EU/1/19/1360/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Waylivra

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Waylivra 285 mg injekció
volanezorszen
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Waylivra 285 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
volanezorszen

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.
A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Waylivra és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Waylivra alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Waylivra-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Waylivra-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Waylivra és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Waylivra volanezorszen hatóanyagot tartalmazó gyógyszer, amely a familiáris kilomikronémia szindróma (FCS) nevű állapot kezelésére szolgál. Az FCS egy genetikai betegség, amely miatt a vérben kórosan magas a trigliceridek nevezett zsírok szintje. Ez a hasnyálmirigy erős fájdalommal járó gyulladását okozhatja. A kontrollált, alacsony zsírtartalmú diétával együtt a Waylivra segít a vér trigliceridszintjének normalizálásában.

A Waylivra-t akkor kaphatja, ha már kapott más gyógyszereket a vére trigliceridszintjének csökkentésére, azonban azok nem voltak igazán hatásosak.

A Waylivra-t csak akkor fogja kapni, ha genetikai vizsgálatokkal alátámasztották, hogy Ön familiáris kilomikronémia szindróma nevű betegségben szenved, és nagyon magas Önnél a hasnyálmirigygyulladás kockázata.

A Waylivra-kezelés alatt folytatnia kell az orvos által előírt, nagyon alacsony zsírtartalmú diétát.

Ez a gyógyszer 18 éves és idősebb betegek kezelésére szolgál.

2. Tudnivalók a Waylivra alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Waylivra-t:

- ha allergiás a volanezorszenre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- a trombocitopénia nevű állapotban szenved, ami azt jelenti, hogy a vérében nagyon alacsony a vérlemezkék száma (kevesebb mint 140×10^9/l). Azt veheti észre, hogyha vérzést okozó sérülése van, akkor a vérzés hosszabb ideig tart (egy bőrkarcolásnál több mint 5–6 percig). Kezelőorvosa ki fogja vizsgálni ezt a lehetőséget a kezelés megkezdése előtt. Lehetséges, hogy Ön ezidáig nem tudta, hogy ebben a betegségben szenved, vagy hogy azt mi okozhatja.

Amennyiben a fentiek bármelyike érvényes Önre (vagy nem biztos ebben), akkor a Waylivra alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A Waylivra alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbi egészségügyi problémák fennállnak Önnél:
- Nagyon magas trigliceridszint, amely független a familiáris kilomikronémia szindrómától.
- Alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia) – a vérlemezkék olyan alakos elemek a vérben, amelyek összecsapódva szerepet játszanak a véralvadásban. A készítmény alkalmazásának megkezdése előtt kezelőorvosa vérvizsgálatot fog végezni a vérlemezkék számának megállapítása érdekében.
- Bármilyen máj- vagy vesebetegség.

Vérvizsgálatok
A gyógyszer alkalmazása előtt kezelőorvosa egy vérvizsgálattal megállapítja a vérlemezkék számát, majd azt a Waylivra elkezdése után rendszeres időközönként ellenőrzi.

Amennyiben az alacsony vérlemezkeszám bármilyen tünetét tapasztalja, pl. szokatlan vagy elhúzódó vérzést, vörös pontokat a bőrön (ún. petechiákat), ismeretlen eredetű véraláfutást, nem szűnő vérzést vagy orrvérzést, tarkómerevséget vagy erős fejfájást, akkor azonnal forduljon kezelőorvosához.

Lehetséges, hogy kezelőorvosa háromhavonta vérvizsgálatot is fog végezni a májkárosodás jeleinek ellenőrzésére. Amennyiben a májkárosodásra utaló bármilyen tünetet, például a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződését, hasi fájdalmat vagy duzzanatot, hányingert vagy hányást, zavartságot vagy általános rossz közérzetet tapasztal, akkor azonnal keresse fel kezelőorvosát.

Szükség esetén kezelőorvosa megváltoztathatja a gyógyszer alkalmazási gyakoriságát vagy egy időre leállíthatja az alkalmazását. Szükséges lehet egy vérképzőszervi betegségekben járatos szakorvossal (hematológussal) történő konzultáció, hogy meghatározzák, tanácsos-e folytatni Önnél a Waylivra-kezelést vagy sem.

Vizeletvizsgálatok
Kezelőorvosa háromhavonta vizelet- és/vagy vérvizsgálatot végeztethet a vesekárosodás jeleinek ellenőrzése céljából.
Amennyiben a vesekárosodás bármilyen tünetét, például boka-, lábszár- vagy lábduzzanatot, a szokásosnál kevesebb vizelet ürítését, légszomjat, hányingert, zavartságot, nagymértékű fáradtságot vagy álmosságot észlel, akkor azonnal fel kell keresnie kezelőorvosát.

Diéta
A készítmény alkalmazása előtt el kell kezdenie a vér trigliceridszintjét alacsonyan tartó diétát. Fontos, hogy ezt a trigliceridszint-csökkentő diétát a Waylivra alkalmazása alatt is tartsa.

Gyermekek és serdülők
Ne alkalmazza a Waylivra-t, ha még nem múlt el 18 éves. A Waylivra-t 18 évesnél fiatalabb betegeknél nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Waylivra
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Fontos, hogy tájékoztassa orvosát, ha már az alábbiak valamelyikét szedi vagy kapja:

- A vérrögök képződését megelőző gyógyszerek, pl. acetilszalicilsav, dipiramidol vagy warfarin.
- A véralvadást befolyásoló egyéb gyógyszerek, például nem-szteroid gyulladásgátlók, pl. ibuprofén, a szívroham és a szélütés megelőzésére szolgáló gyógyszerek, például klopidogrel, tikagrelor és prazugrel, antibiotikumok, pl. penicillin, illetve olyan gyógyszerek, mint ranitidin (gyomorsavcsökkentő) és kinin (malériaellenes szer).
- Esetlegesen májproblémákat okozó gyógyszerek, például paracetamol.

A Waylivra egyidejű alkalmazása alkohollal
A Waylivra és az alkohol egyidejű alkalmazásának hatása nem ismert. A kezelés alatt a májproblémák kockázata miatt az alkoholfogyasztás kerülendő.

Terhesség és szoptatás
Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. A Waylivra alkalmazása lehetőség szerint kerülendő a terhesség alatt.

Nem ismert, hogy a Waylivra kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Javasolt, hogy amennyiben szoptat, beszélje meg orvosával, hogy mi a legjobb Önnek és a gyermekének.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Nem valószínű, hogy a Waylivra befolyásolná a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Nátrium
A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Waylivra-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A gyógyszer szedésének megkezdése előtt kezelőorvosának ki kell zárnia a magas trigliceridszint egyéb okait, például a cukorbetegséget vagy a pajzsmirigyproblémákat.

Kezelőorvosa el fogja Önnek mondani, hogy milyen gyakran kell alkalmaznia ezt a gyógyszert. Kezelőorvosa a vér- és vizeletvizsgálatok eredményétől, illetve a mellékhatások megjelenésétől függően megváltoztathatja a gyógyszer alkalmazási gyakoriságát, illetve leállíthatja azt egy időre vagy véglegesen.

Önnek és gondozójának megtanítják a Waylivra használatát az ebben a betegtájékoztatóban szereplő útmutató alapján. A Waylivra-t a bőr alá kell befecskendezni (szubkután, sc. alkalmazás) úgy, ahogy kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy gyógyszerésze megmutatta Önnek, és meg kell győződnie arról, hogy a fecskendő teljes tartalmát beadta. Az egyszer használatos előretöltött fecskendőben lévő gyógyszer 1,5 milliliterben 285 milligrammos adagot tartalmaz.

A készítmény beadása előtt fontos, hogy elolvassa, megértse, majd pontosan betartsa a használati útmutatót.

Az útmutatások a betegtájékoztató végén találhatók.

Ha az előírtnál több Waylivra-t alkalmazott
Ha túl sok Waylivra-t fecskendezett be, akkor forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez, vagy azonnal keresse fel egy kórház sürgősségi osztályát akkor is, ha nincsenek tünetei.

Ha elfelejtette alkalmazni a Waylivra-t
Ha kihagyott egy adagot, akkor forduljon kezelőorvosához és kérdezze meg tőle, hogy mikor alkalmazza a következő adagot. Ha kihagyott egy adagot és 48 órán belül észreveszi, akkor adja be, amint lehetséges. Ha nem veszi észre 48 órán belül, akkor a kihagyott adagot már ne adja be, hanem az adagolást a következő tervezett injekcióval folytassa. Két nap alatt ne adjon be egynél több adagot.

Ha idő előtt abbahagyja a Waylivra alkalmazását
Ne hagyja abba a Waylivra alkalmazását, csak ha előtte azt kezelőorvosával megbeszélte.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások
Amennyiben az alábbi mellékhatások bármelyikét tapasztalja, azonnal forduljon kezelőorvosához:
- Alacsony vérlemezkeszámra (a véralvadásban fontos szerepet játszó sejtek alacsony szintje) utaló tünetek. Amennyiben az alacsony vérlemezkeszám bármilyen tünetét tapasztalja, pl. szokatlan vagy elhúzódó vérzést, vörös pöttyöket a bőrön (ún. petechiákat), ismeretlen eredetű véraláfutást, nem szűnő vérzést vagy orrvérzést, tarkómerevséget vagy súlyos fejfájást, akkor azonnal forduljon kezelőorvosához.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)
- Az injekció helyén előforduló reakciók (kiütés, fájdalom, bőrpír, forróság- vagy melegségérzés, bőrszárazság, duzzanat, viszketés, bizsergés, kemény terület, csalánkiütés, hólyagosodás, pattanások, véraláfutás, vérzés, zsibbadás, sápadtság, elszíneződés vagy égő érzés az injekció helyén). Csökkenthető az injekció beadási helyén kialakuló reakciók valószínűsége, ha a beadás előtt megvárja, hogy a Waylivra szobahőmérsékletűre melegedjen, és a beadás után jegeli az injekció beadási helyét.
- Fejfájás.
- Izomfájdalom.
- Hidegrázás.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)
- A vérvizsgálatok a fehérvérsejtek szokatlanul magas számát jelzik a vérben.
- A vérvizsgálatok a fehérvérsejtek szokatlanul alacsony számát jelzik a vérben (ami limfopéniaként ismert).
- Könnyen kialakuló vagy kiterjedt méretű, illetve nyilvánvaló ok nélkül kialakuló véraláfutások.
- Kiütésnek látszó bőr alatti vérzés, ínyvérzés vagy szájüregi vérzés, véres vizelet vagy széklet, orrvérzés vagy szokatlanul erős menstruációs vérzés.
- Allergiás reakció, amely járhat bőrkiütéssel, ízületi merevséggel vagy lázzal.
- Vér vagy fehérje megjelenése a vizeletben.
- Bizonyos vérvizsgálati eredmények megváltozása, például:

    - egyes összetevők szintjének megemelkedése a vérben: kreatinin, karbamid, transzaminázok, májenzimek;
    - a véralvadási idő megnyúlása;
    - a vér hemoglobinszintjének csökkenése;
    - a vér veséken való átáramlási sebességének csökkenése.
- Cukorbetegség, amely fokozott szomjúságot, gyakori vizelési ingert (különösen éjszaka), extrém éhséget, kifejezett fáradtságot és ismeretlen okú fogyást okozhat
- Alvászavar.
- Zsibbadás, bizsergés vagy szúró érzés, ájulásérzés vagy ájulás, szédülés vagy remegés.
- Látászavarok, például villogó fények vagy rövid, átmeneti vakság az egyik szemre, a szem felszíne alatti bevérzés vagy homályos látás.
- Magas vérnyomás.
- Hőhullám, fokozott verejtékezés, éjszakai izzadás, melegségérzés, fájdalom, influenzaszerű betegség vagy általános rossz közérzet.
- Köhögés, nehézlégzés, orrdugulás, torokduzzanat, sípoló légzés.
- Hányinger vagy hányás, szájszárazság, hasmenés, nyak-, arc- vagy ínyduzzanat, hasfájás vagy puffadás, emésztési zavar.
- Bőrpír, kiütés, pattanások, a bőr megvastagodása vagy hegesedése, viszkető kiütések (csalánkiütés, más néven urtikária).
- Kéz- vagy lábfájás, a karok és lábak nagyízületeinek fájdalma, beleértve a könyököket, csuklókat, térdeket és bokákat, egyéb ízületi fájdalom vagy merevség, hátfájás, nyaki fájdalom, állkapocsfájdalom, izomgörcs vagy a test más részein jelentkező fájdalom.
- Kifejezett fáradtság (kimerültség), gyengeség vagy energiahiány, folyadékvisszatartás, nem szív eredetű mellkasi fájdalom.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Waylivra-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A doboz és a fecskendő címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozában tárolandó.

A Waylivra szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on) tárolható az eredeti csomagolásban a hűtőszekrényből való első kivételt követő 6 héten keresztül. Ezalatt az idő alatt szükség szerint tárolható szobahőmérsékleten, de vissza is helyezhető a hűtőbe. Jegyezze fel a hűtőből történő első kivétel dátumát a külső dobozra, az erre a célra szolgáló helyre. Ha a készítményt nem használja fel a hűtőszekrényből történő első kivételt követő 6 héten belül, akkor ki kell dobnia a gyógyszert. Ha a fecskendő címkéjén feltüntetett lejárati idő a szobahőmérsékleten történő tárolás 6 hetére esik, akkor a fecskendőt nem szabad felhasználni, hanem ki kell dobni.

A készítményt ne használja fel, ha az oldat zavaros vagy szabad szemmel látható részecskéket tartalmaz; az oldatnak átlátszónak és színtelennek vagy sárgás színűnek kell lennie.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Waylivra?
A készítmény hatóanyaga a volanezorszen. A készítmény 200 mg volanezorszen-nátriumot (ami 190 mg volanezorszennek felel meg) tartalmaz milliliterenként.
285 mg volanezorszent tartalmaz egyadagos előretöltött fecskendőként,1,5 ml oldatban.

Egyéb összetevők az injekcióhoz való víz, a nátrium-hidroxid és a sósav (a kémhatás beállításához, lásd 2. pont, Nátrium című rész).

Milyen a Waylivra külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
A Waylivra tűvel és tűvédő kupakkal ellátott, egyadagos fecskendőbe előre töltött, átlátszó, színtelen vagy halványsárga oldatot tartalmaz, kartondobozba csomagolva. A fecskendő dugattyújának teljes lenyomásával 1,5 ml oldat fecskendezhető be.

Egy előretöltött fecskendőt tartalmazó vagy 4 darabos (négy, egydarabos dobozt tartalmazó) kiszerelésben kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
St. James House
72 Adelaide Road, Dublin 2
D02 Y017
Írország

Gyártó
Almac Pharma Services Ireland Ltd.
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
Írország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással" engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.
Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

Egyéb információforrások

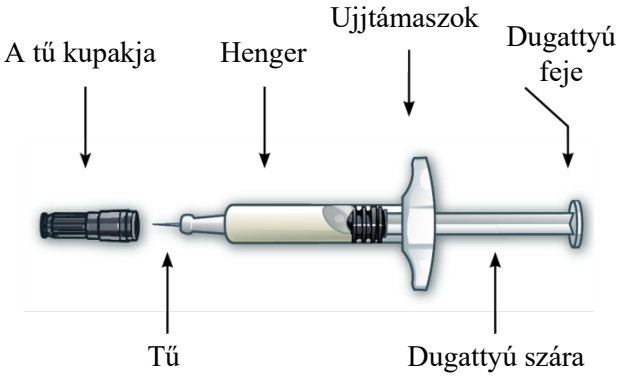
A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján: (http://www.ema.europa.eu) található.

Használati utasítás

A Waylivra egyszer használatos, eldobható, előretöltött fecskendővel a bőr alá adandó injekció.

Ne alkalmazza a Waylivra-t, amíg teljesen meg nem értette az alábbi beadási eljárást. Ha bármilyen további kérdése van a Waylivra alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

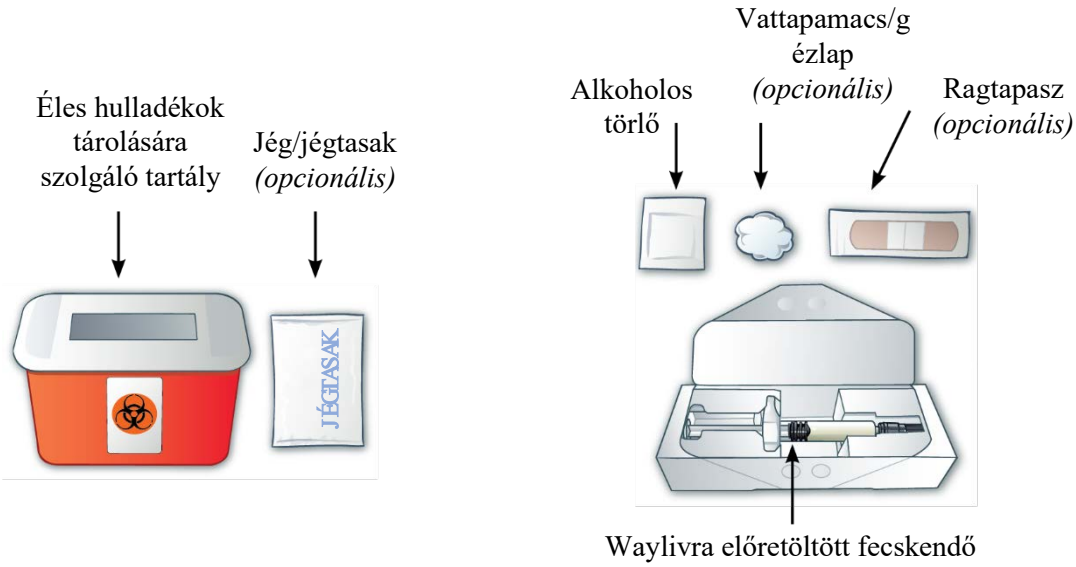
Az előretöltött fecskendő részei



Első lépések

1. Mosson kezet és készítse elő a kellékeket

Alaposan mosson kezet szappannal (legalább 3 percig), és szárítsa meg alaposan a kezeit.
Az alábbi eszközöket helyezze tiszta, vízszintes, jól megvilágított területre (A. ábra).



A. ábra

---

2. Várja meg, míg az injekció szobahőmérsékletre melegszik

Ha a fecskendő a hűtőben volt, akkor az injekció beadása előtt legalább 30 perccel vegye ki a

hűtőszekrényből, és hagyja szobahőmérsékletűre melegedni.

A hideg injekció a beadás helyén reakciókat okozhat, például fájdalmat, bőrpírt vagy duzzanatot.

Semmilyen más módon ne melegítse a fecskendőt, például mikróhullámú sütőben vagy meleg vízzel.

B. ábra

---

3. Ellenőrizze a lejárati dátumot

Ellenőrizze a dobozon feltüntetett lejárati időt.

A csomagoláson feltüntetett lejárati idő hűtve tárolt gyógyszer esetén érvényes.

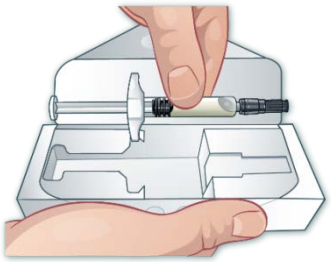
A hűtőből történő első kivétel dátumát fel kell jegyezni a külső dobozra az erre a célra szolgáló helyre.

Ne használja a Waylivra-t, ha a szavatossága már lejárt, vagy ha a fecskendőt több mint 6 héten keresztül tárolták szobahőmérsékleten. Új készletért forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

---

4. Vegye ki a fecskendőt és tekintse meg az oldatot

Nyissa fel a dobozt, fogja meg a fecskendő testét, és egyenesen húzza ki (C. ábra).

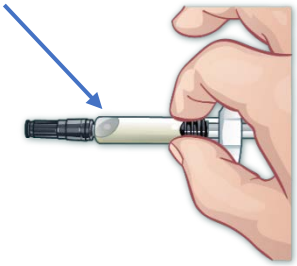


C. ábra

Vizsgálja meg a fecskendőben lévő folyadékot. Az oldatnak átlátszónak, és színtelennek vagy halványsárga színűnek kell lennie. Egy nagy levegőbuborék jelenléte normális jelenség (D. ábra).

Ne próbálja meg eltávolítani a levegőbuborékot a beadás előtt. A levegőbuborék beadása ártalmatlan.

Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha a folyadék zavaros vagy látható részecskék úszkálnak benne.



D. ábra

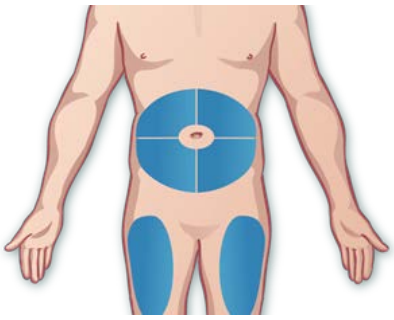
---

5. Válassza ki az injekció helyét

Öninjekciózás esetén:

Has – Az injekció a has ábrán besatírozott területére adható, kivéve a köldök körüli 5 cm-es területet.

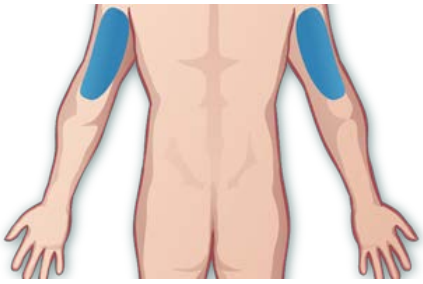
Comb – Az ábrán látható elülső és középső terület (E. ábra).



E. ábra

Ha gondozóként másnak adja be az injekciót, akkor a fentiek mellett még az alábbi helyre is beadható:

Kar – A felkar hátsó területe (F. ábra).



F. ábra

Minden injekció esetén:

Az injekciót minden alkalommal más helyre adja be.

A derék vonalát kerülni kell, ahol a ruházat dörzsölheti vagy nyomhatja az injekció helyét.

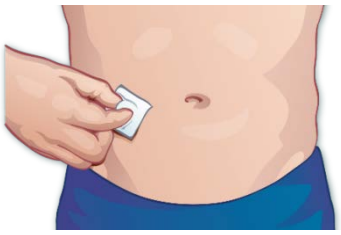
A készítményt **nem** szabad tetovált bőrfelületbe, májfoltba, hegbe, anyajegybe, véraláfutásos és kiütéses területre, illetve olyan felületbe beadni, ahol a bőr érzékeny, piros, kemény, sérült, égett vagy gyulladt.

Ha nem biztos abban, hogy hova adja az injekciót, forduljon a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

Az injekció beadása

6. Készítse elő az injekció beadási helyét

Alkoholos törlőkendővel tisztítsa meg az injekció választott helyét (G. ábra).



G. ábra

---

7. Távolítsa el a tű védőkupakját

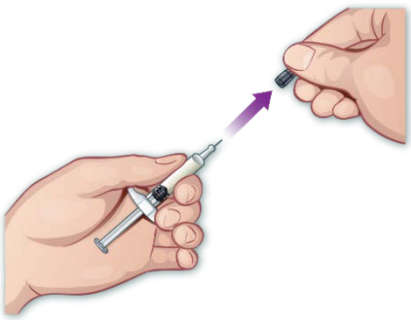
A védőkupak eltávolításához fogja meg a fecskendő testét úgy, hogy a tű ne az Ön teste irányába, hanem ellenkező irányba mutasson, majd egyenesen húzza le a tű kupakját (H. ábra).

Lehet, hogy a tű hegyén megjelenik egy csepp folyadék. Ez normális jelenség.

Ne fogja a dugattyú szárát vagy a dugattyú fejét a tű kupakjának eltávolításakor!

Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha a tű sérültnek tűnik!

Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha azt leejtették a kupak levétele után!



H. ábra

8. Csippentse össze a bőrt

A szabad kezével csípje össze a bőrt az injekció beadásának helyén (I. ábra).

I. ábra

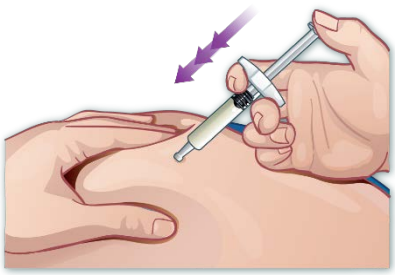
9. Szúrja be a tűt

Gyors, határozott mozdulattal szúrja be a tűt a választott helyre úgy, hogy közben nem érinti meg a dugattyú fejét. A tűt 45 fokos szögben kell beszúrni a bőrbe (J. ábra).

J. ábra

10. Fecskendezze be a Waylivra-t

Fecskendezze be az oldatot úgy, hogy hüvelykujjával **lassan,** ütközésig **nyomja** a dugattyút, amíg a fecskendő teljesen ki nem ürül (K. és L. ábra).

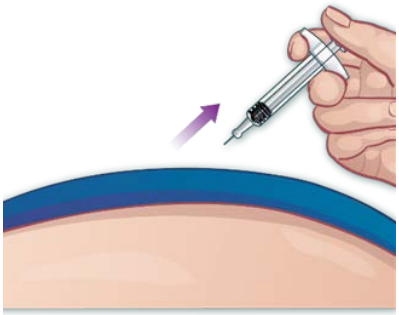


K. ábra

L. ábra

11. Húzza ki a tűt

Húzza ki a tűt a bőrből ugyanabban a szögben, ahogy beszúrta (M. ábra).



M. ábra

Az injekció után

12. A használt fecskendőt dobja ki egy éles hulladékok tárolására szolgáló tartályba

Az injekció beadása után a használt fecskendőt azonnal dobja ki az egészségügyi szakember útmutatásainak megfelelően, általában egy éles hulladékok tárolására szolgáló tartályba (N. ábra), az alábbi lépések szerint.

Az injekció beadása után dobja ki a tű kupakját.

Ne helyezze vissza a kupakot a fecskendőre.

N. ábra

Ha nem áll rendelkezésre éles hulladékok tárolására szolgáló tartály, akkor helyezheti a fecskendőt az alábbi feltételeknek megfelelő háztartási tárolódobozba is:

- Keményfalú műanyagból készült.
- Szoros zárral rendelkezik, és szúrásálló fedele van, ami megakadályozza az éles hulladék kiszóródását.
- A használat során függőlegesen és stabilan felállítható.
- Nem szivárog.
- Megfelelően fel van tüntetve rajta, hogy veszélyes hulladékot tartalmaz.

Ha az éles hulladék tárolására szolgáló tartály már majdnem megtelt, akkor annak helyes ártalmatlanítását a közösségi irányelvek szerint kell végezni. A használt tűk és fecskendők ártalmatlanítását a vonatkozó speciális helyi jogszabályoknak megfelelően kell végezni. Az éles

hulladék ártalmatlanítására vonatkozó helyi szabályozásért kérdezze meg gyógyszerészét vagy keresse fel a helyi kormányzat közegészségügyi weboldalát (ha van).

Az éles hulladék tárolására szolgáló tartályt **ne** dobja a háztartási hulladékba.

Az éles hulladék tárolására szolgáló tartályt **ne** használja fel újra.

Az éles hulladék tárolására szolgáló tartályt mindig tartsa távol gyermekektől és háziállatoktól.

---

13. Kezelje az injekció beadási helyét

Ha az injekció beadásának helyén vért lát, akkor finoman nyomjon rá egy steril vattapamacsot vagy gézlapot, és szükség esetén helyezzen rá kötést vagy ragtapaszt (O. ábra).

Az injekció beadása után **ne** dörzsölje a beadási helyet.

O. ábra

A fájdalom, bőrpír vagy kellemetlen érzés csökkentése érdekében jegelheti is az injekció beadási helyét (P. ábra).

P. ábra

Tárolás

A tárolásra vonatkozó információk

A Waylivra előretöltött fecskendőket az első használat előtt eredeti csomagolásukban a hűtőszekrényben kell tárolni (2 °C – 8 °C).

A Waylivra legfeljebb 6 hétig tárolható fénytől védve a dobozában, szobahőmérsékleten (8 °C – 30 °C). Ezalatt a 6 hetes időszak alatt a készítmény tárolható szobahőmérsékleten, de vissza is helyezhető a hűtőszekrénybe.

A Waylivra előretöltött fecskendő **nem** fagyasztható!

A gyógyszert **ne** vegye ki a csomagolásból, illetve ne távolítsa el a tű kupakját, csak közvetlenül a beadás előtt.

Ha a készítményt hűtőszekrényből történő első kivételtől számított 6 héten belül nem használta fel, akkor azonnal dobja ki. Ha nem biztos ebben, akkor ellenőrizze a kivétel dobozra írt dátumát.