ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacţiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Waylivra 285 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conţine volanesorsen sodic 200 mg , echivalent cu volanesorsen 190 mg.

Fiecare seringă preumplută cu doză unică conține volanesorsen 285 mg în 1,5 ml soluție.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluţie injectabilă (injecție).
Soluţie limpede, incoloră până la ușor gălbuie, cu un pH de aproximativ 8 şi cu o osmolaritate de 363-485 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Waylivra este indicat ca adjuvant de dietă la pacienții adulți cu sindromul chilomicronemiei familiale (SCF) confirmat genetic și aflați la risc înalt de pancreatită, la care răspunsul la dietă și tratamentul de scădere a trigliceridelor a fost inadecvat.

4.2 Doze si mod de administrare

Doze

Tratamentul trebuie să fie inițiat și să rămână sub supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul pacienților cu SCF. Înainte de inițierea tratamentului cu Waylivra, trebuie să fie excluse sau abordate în mod adecvat cauzele secundare de hipertrigliceridemie (de exemplu, diabet zaharat necontrolat, hipotiroidism).

Doza inițială recomandată este de 285 mg în 1,5 ml, injectată subcutanat o dată pe săptămână timp de 3 luni. După 3 luni, frecvența administrării trebuie redusă la 285 mg la fiecare 2 săptămâni.

Pe de altă parte, tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care prezintă o reducere a trigliceridelor serice < 25% sau care nu obțin un nivel al trigliceridelor serice mai mic de 22,6 mmol/l după 3 luni de tratament cu volanesorsen 285 mg săptămânal.

După 6 luni de tratament cu volanesorsen, trebuie luată în considerare creșterea dozei frecvenței de administrare la 285 mg săptămânal dacă răspunsul este inadecvat din punct de vedere al reducerii trigliceridelor serice, conform evaluării făcute de specialistul supervizor experimentat și în condițiile în care numărul trombocitelor se află în limite normale.Pacienții trebuie readuși la doza de 285 mg la

fiecare 2 săptămâni dacă doza mai mare de 285 mg săptămânal, nu generează o reducere suplimentară semnificativă a trigliceridelor după 9 luni.

Pacienții trebuie să fie instruiți să își administreze injecția în aceeași zi a săptămânii, conform frecvenței de administrare determinată medical.

Dacă o doză este omisă și acest lucru este observat în decurs de 48 de ore, pacientul trebuie îndrumat să își administreze doza omisă cât mai curând posibil. Dacă acest lucru nu este observat în decurs de 48 de ore, doza omisă va fi sărită și se va administra următoarea injecție conform planificării.

Monitorizarea trombocitelor și ajustările dozei

Înainte de inițierea tratamentului, trebuie făcută numărarea trombocitelor. Dacă numărul trombocitelor este sub 140 x 10^9/l, trebuie efectuată o altă măsurare după aproximativ o săptămână, pentru re-evaluare. Dacă numărul trombocitelor rămâne sub 140 x 10^9/l la cea de-a doua măsurare, tratamentul cu Waylivra nu trebuie inițiat (vezi pct. 4.3).

După începerea tratamentului, pacienților trebuie să li se monitorizeze nivelurile trombocitelor cel puțin o dată la două săptămâni, în funcție de nivelurile trombocitelor.

Tratamentul și monitorizarea trebuie ajustate în funcție de valorile de laborator, în conformitate cu Tabelul 1.

Pentru fiecare caz de întrerupere sau oprire a tratamentului datorită trombocitopeniei severe, beneficiile și riscurile pe care le implică reluarea tratamentului după ce numărul trombocitelor redevine ≥ 100 x 10^9/l trebuie analizate cu atenție. În cazul pacienților care au făcut întrerupere de tratament, trebuie consultat un hematolog înainte de reluarea tratamentului.

Tabelul 1. Monitorizare și recomandări de tratament pentru Waylivra

Număr trombocite (x 10^9/l)	**Doză (285 mg seringă preumplută)**	**Frecvența de monitorizare**
Normal (≥ 140)	Doza inițială: săptămânal După 3 luni: la fiecare 2 săptămâni	La fiecare 2 săptămâni
între 100 și 139	La fiecare 2 săptămâni	Săptămânal
între 75 și 99	Pauză de tratament timp de ≥ 4 săptămâni și reluați tratamentul după ce nivelul trombocitelor ≥ 100 x 10^9/l	Săptămânal
între 50 și 74[a]	Pauză de tratament timp de ≥ 4 săptămâni și reluați tratamentul după ce nivelul trombocitelor ≥ 100 x 10^9/l	La fiecare 2-3 zile
Mai puțin de 50[a, b]	Întrerupeți tratamentul Se recomandă glucocorticoizi	Zilnic

[a] Consultați pct. 4.4 pentru recomandări privind utilizarea medicamentelor antiplachetare/medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)/anticoagulantelor.
[b] Este necesară consultarea unui hematolog pentru a se reconsidera raportul risc/beneficiu pentru un posibil tratament ulterior cu volanesorsen.

Grupe speciale de pacienți

Pacienţi vârstnici
Nu este necesară o ajustare a dozei inițiale la pacienţii vârstnici. Datele clinice disponibile în cazul pacienților cu vârsta de 65 ani și peste sunt limitate (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficienţă renală
Nu este necesară o ajustare a dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficienţă renală severă nu au fost stabilite și acești pacienți trebuie observați îndeaproape.

Insuficienţă hepatică
Acest medicament nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică. Acest medicament nu este metabolizat prin intermediul sistemului enzimatic al citocromului P450 la nivelul ficatului, prin urmare este puțin probabil să fie necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea acestui medicament la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Acest medicament este destinat numai pentru utilizare subcutanată. Nu trebuie administrat pe cale intramusculară sau intravenoasă.

Fiecare seringă preumplută este de unică folosinţă.

Waylivra trebuie examinat vizual înainte de administrare. Soluţia trebuie să fie limpede şi incoloră până la ușor gălbuie. Dacă soluția este tulbure sau conține particule solide vizibile, conținutul nu trebuie injectat iar medicamentul va trebui returnat la farmacie.

Prima injecție administrată de către pacient sau îngrijitor trebuie efectuată sub îndrumarea unui profesionist din domeniul medical, calificat corespunzător. Pacienții și/sau îngrijitorii trebuie instruiți în ceea ce privește administrarea acestui medicament în conformitate cu prospectul.

Seringa preumplută trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei înainte de injecție. Aceasta trebuie scoasă din frigider (2 ° - 8 °C) cu cel puțin 30 minute înainte de utilizare. Nu trebuie folosite alte metode de încălzire. Este normal să vedeți o bulă mare de aer. Nu trebuie încercată eliminarea bulei de aer.

Este important să rotiți locurile de injectare. Locurile de injectare includ abdomenul, partea superioară a coapsei și zona externă a brațului. Dacă injectarea se face în braț, aceasta trebuie efectuată de o altă persoană. Trebuie evitat să se facă injectarea la nivelul taliei sau în alte locuri unde poate exista presiune sau frecat din cauza îmbrăcămintei. Acest medicament nu trebuie injectat în zone cu tatuaje, nevi, semne din naștere, echimoze, erupții cutanate sau în zone în care pielea este sensibilă, înroșită, indurată, învinețită, deteriorată, arsă sau inflamată.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Trombocitopenie cronică sau inexplicabilă. Nu trebuie inițiat tratamentul la pacienții cu trombocitopenie (numărul trombocitelor < 140 x 10^9/l).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Trombocitopenie

Waylivra este foarte frecvent asociat cu scăderi ale numărului trombocitelor la pacienții cu SCF, ceea ce poate conduce la trombocitopenie (vezi pct. 4.8). Pacienții cu greutate corporală mai mică (sub 70 kg) ar putea fi mai înclinați să dezvolte trombocitopenie în cursul tratamentului cu acest medicament. Monitorizarea atentă pentru trombocitopenie este importantă în cursul tratamentului cu

acest medicament la pacienții cu SCF (vezi pct. 4.2). Recomandările de ajustare a monitorizării frecvenței și a dozei sunt specificate în Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Trebuie luată în considerare întreruperea administrării medicamentelor antiplachetare/AINS/anticoagulantelor la niveluri ale trombocitelor < 75 x 10^9/l. Tratamentul cu aceste medicamente trebuie oprit atunci când se ating niveluri ale trombocitelor < 50 x 10^9/l (vezi pct. 4.5).

Pacienții trebuie instruiți să raporteze medicului imediat dacă au orice semne de sângerare, acestea putând include petеșii, învinețire spontană, sângerare subconjunctivală sau altă sângerare neobișnuită (inclusiv epistaxis, sângerare a gingiilor, sânge în scaun sau sângerare menstruală neobișnuit de puternică), redoarea cefei, cefalee atipic de severă sau orice altă sângerare prelungită.

Nivelurile LDL-C
În cazul tratamentului cu Waylivra, nivelurile LDL-C pot crește dar, de obicei, rămân în limite normale.

Toxicitatea renală
A fost observată toxicitatea renală după administrarea volanesorsen și a altor oligonucleotide antisens cu administrare subcutanată sau intravenoasă. Se recomandă monitorizarea pentru detectarea nefrotoxicității prin test de rutină cu benzi de testare, efectuat trimestrial. În cazul unui rezultat pozitiv, trebuie efectuată o evaluare mai amplă a funcției renale, inclusiv creatinina serică și o colectare pe 24 de ore pentru a cuantifica proteinuria și a evalua clearance-ul creatininei. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care se înregistrează o valoare a proteinuriei ≥ 500 mg/24 ore sau o creștere a creatininei serice ≥ 0,3 mg/dl (26,5 µmol/l) care este > LSN, ori dacă clearance-ul creatininei estimat prin ecuația CKD-EPI este ≤ 30 ml/minut/1,73 m^2. De asemenea, tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției oricăror simptome sau semne clinice de insuficiență renală, până la primirea rezultatelor precedentelor evaluări cu rol de confirmare.

Hepatotoxicitatea
A fost observată creșterea enzimelor hepatice după administrarea altor oligonucleotide antisens cu administrare subcutanată sau intravenoasă. Trebuie efectuată monitorizarea hepatotoxicității prin intermediul nivelului seric al enzimelor hepatice și bilirubinei, trimestrial. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care se înregistrează o singură valoare a ALT sau AST > 8 x LSN sau o creștere > 5 x LSN, care persistă ≥ 2 săptămâni, sau creșteri mai mici ale ALT sau AST care sunt asociate cu o bilirubină totală > 2 x LSN sau cu INR > 1,5. De asemenea, tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției oricăror simptome sau semne clinice de insuficiență hepatică sau hepatită.

Imunogenitate și inflamație
Nicio dovadă de afectare a profilului de siguranță sau răspunsului clinic nu a fost asociată cu prezența anticorpilor anti-medicament. Dacă se suspectează formarea unor anticorpi anti-medicament cu efect semnificativ clinic, contactați deținătorul autorizației de punere pe piață pentru a discuta referitor la testarea pentru anticorpi.

Monitorizarea inflamației trebuie evaluată prin măsurarea trimestrială a vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH).

Conținutul de sodiu
Acest medicament conţine sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doza de 285 mg, adică practic „nu conține sodiu”

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Nu s-au efectuat studii clinice privind interacţiunile medicamentoase.

Nu sunt de așteptat interacțiuni farmacocinetice relevante clinic între volanesorsen și substraturi, inductori sau inhibitori ai enzimelor citocromului P450 (CYP), precum și transportori de

medicamente. Nu se cunoaște dacă efectul de scădere a trigliceridelor al volanesorsen și potențiala scădere a inflamației care urmează după acesta conduce la normalizarea exprimării enzimei CYP.

În studiile clinice, acest medicament a fost utilizat în combinație cu fibrați și uleiuri de pește, fără a exista un impact asupra farmacodinamicii sau farmacocineticii medicamentului. Nu au existat reacții adverse legate de interacțiunile inter-medicamentoase în cadrul programului clinic, însă aceasta se bazează pe date limitate.

Efectul administrării concomitente a acestui medicament cu alcool sau medicamente cunoscute ca având un potențial de hepatotoxicitate (de exemplu paracetamol) nu este cunoscut. Dacă se dezvoltă semne și simptome de hepatotoxicitate, utilizarea medicamentului hepatotoxic trebuie oprită.

Agenți antitrombotici și medicamente care pot scădea numărul trombocitelor
Nu se cunoaște dacă riscul de sângerare este crescut de utilizarea concomitentă a volanesorsen și agenți antitrombotici sau medicamente care pot scădea numărul trombocitelor sau pot afecta funcția trombocitelor. Trebuie avută în vedere întreruperea administrării medicamentelor antiplachetare/AINS/anticoagulantelor la niveluri ale trombocitelor < 75 x 10^9/l și tratamentul cu aceste medicamente trebuie oprit atunci când se ating niveluri ale trombocitelor < 50 x 10^9/l (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
Datele provenite din utilizarea volanesorsen la femeile gravide sunt inexistente.

Studiile la animale nu au evidenţiat efecte nocive, directe sau indirecte, asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauţie, este de preferat să se evite utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii.

Alăptarea
În studiile non-clinice, nivelurile volanesorsen în lapte au fost foarte scăzute la femelele de șoarece care alăptează. Datele de farmacodinamică/toxicologie obţinute la animale au indicat excretarea volanesorsen în lapte în cantități foarte scăzute (vezi pct. 5.3). Datorită slabei biodisponibilități orale a acestui medicament, se consideră puțin probabil ca aceste concentrații scăzute în lapte să conducă la expunere sistemică din cauza alăptatului.

Nu se cunoaşte dacă volanesorsen sau metaboliţii acestuia se excretă în laptele uman.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuţi/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratament având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea
Nu sunt disponibile date clinice privind efectul acestui medicament asupra fertilității la om. Volanesorsen nu a avut niciun efect asupra fertilității la șoarece.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Volanesorsen nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
În studiile clinice la pacienții cu SCF, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în cursul tratamentului au fost scăderea numărului trombocitelor, apărând la 29% dintre pacienți, trombocitopenia, apărând la 21% dintre pacienți (vezi pct. 4.4), și reacțiile la locul de injectare, apărând la 82% din pacienți în cadrul studiilor pivot.

Lista reacţiilor adverse în format tabelar
Tabelul 2 prezintă reacțiile adverse din studiile de fază 3 la pacienții cu SCF care au primit volanesorsen subcutanat.

Frecvențele reacțiilor adverse sunt definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 și < 1/10); mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100); rare (≥ 1/10000 și < 1/1000); foarte rare (< 1/10000); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Rezumatul reacțiilor adverse constatate în studii clinice la pacienți cu SCF (N=87)

Aparate, sisteme şi organe	**Foarte frecvente**	**Frecvente**
Tulburări hematologice şi limfatice	Trombocitopenie	Leucopenie Limfopenie Eozinofilie Purpură trombocitopenică imună Hematom spontan
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacție de imunizare Hipersensibilitate Reacție de tipul bolii serului
Tulburări metabolice şi de nutriție		Diabet zaharat
Tulburări psihice		Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Sincopă Hipoestezie Presincopă Migrenă retiniană Amețeală Tremor
Tulburări oculare		Hemoragie conjunctivală Vedere încețoșată
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială Hemoragie Hematom Bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale		Dispnee Edem faringian Wheezing Epistaxis Tuse Congestie nazală
Tulburări gastro-intestinale		Greaţă Diaree Vărsătură Distensie abdominală Durere abdominală

Aparate, sisteme şi organe	Foarte frecvente	Frecvente
		Xerostomie Sângerare gingivală Hemoragie bucală Mărirea glandei parotide Dispepsie Tumefiere gingivală
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat		Eritem Prurit Erupţie cutanată Urticarie Hiperhidroză Petеșii Echimoze Transpiraţii nocturne Papule Hipertrofie cutanată Tumefiere facială
Tulburări musculoscheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Mialgie	Artralgie Durere la nivelul extremităţilor Artrită Durere musculoscheletală Durere de spate Durere de gât Durere la nivelul maxilarului Spasme musculare Rigiditate articulară Miozită Artrită periferică
Tulburări renale şi ale căilor urinare		Hematurie Proteinurie
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Eritem la nivelul locului de injectare Durere la nivelul locului de injectare Tumefiere la nivelul locului de injectare Decolorare la nivelul locului de injectare Indurare la nivelul locului de injectare Prurit la nivelul locului de injectare Învinețire la nivelul locului de injectare Frisoane Edem la nivelul locului de injectare	Hematom la nivelul locului de injectare Astenie FatigabilitateReacție la nivelul locului de injectare Pirexie Hipoestezie la nivelul locului de injectare Hemoragie la nivelul locului de injectare Încălzire la nivelul locului de injectare Uscare la nivelul locului de injectare Paloare la nivelul locului de injectare Urticarie la nivelul locului de injectare Vezicule la nivelul locului de injectare Stare generală de rău Senzaţie de căldură Sindrom pseudo-gripal

Aparate, sisteme şi organe	Foarte frecvente	Frecvente
		Disconfort la nivelul locului de injectare Inflamație la nivelul locului de injectare Masă apărută la nivelul locului de injectare Edem Durere Parestezie la nivelul locului de injectare Crustă la nivelul locului de injectare Papulă la nivelul locului de injectare Erupţie cutanată la nivelul locului de injectare Durere toracică de origine non-cardiacă Hemoragie la nivelul locului de puncționare a vasului
Investigaţii diagnostice	Scăderea numărului de trombocite	Scăderea hemoglobinei Scăderea numărului celulelor albe sanguine Creşterea creatininei sanguine Creşterea ureei sanguine Scăderea clearance-ului renal al creatininei Creșterea enzimelor hepatice Creșterea raportului internațional normalizat Creșterea transaminazelor
Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate		Contuzie

Descrierea unor reacţii adverse selecţionate

Trombocitopenie
În studiul pivotal de fază 3 la pacienți cu SCF (studiul APPROACH), au fost observate scăderi confirmate ale numărului trombocitelor sub limita normală (140 x 10^9/l) la 75% din pacienții cu SCF tratați cu volanesorsen și la 24% din pacienții tratați cu placebo; scăderi confirmate sub 100 x 10^9/l au fost observate la 47% din pacienții tratați cu volanesorsen, comparativ cu niciun pacient tratat cu placebo. În studiul APPROACH, 5 pacienți care au întrerupt tratamentul datorită numărului trombocitelor au inclus 2 pacienți cu numărul trombocitelor < 25 x 10^9/l și 3 cu numărul trombocitelor între 50 x 10^9/l și 75 x 10^9/l. De asemenea, în acest studiu s-a raportat că scăderea numărului de trombocite a fost raportată la 11 (33%) pacienți față de 1 (3%), iar trombocitopenia a fost raportată la 4 (12%) pacienți față de zero, în cazul subiecților tratați cu volanesorsen, respectiv cu placebo.

În extensia în regim deschis (CS7), scăderile confirmate ale numărului de trombocite până la valori sub cea normală (140 x 10^9/l) au fost observate la 52 (79%) de pacienți în total, inclusiv la 37 (74%) de pacienți din grupul fără expunere anterioară la tratament. Scăderile confirmate până la valori sub 100 x 10^9/l au fost observate la 33 (50%) de pacienți în total, inclusiv la 24 (48%) de

pacienți fără expunere anterioară la tratament. În extensia în regim deschis, 11 pacienți au întrerupt din cauza trombocitopeniei și a evenimentelor asociate cu trombocitele. Niciunul din acești pacienți nu a prezentat evenimente hemoragice majore și toți s-au recuperat la un număr normal al trombocitelor după întreruperea administrării medicamentului și administrarea de glucocorticoizi acolo unde exista indicație medicală pentru acest lucru. În acest studiu de extensie în regim deschis, scăderea numărului de trombocite a fost raportată la 16 (24%) pacienți și trombocitopenia a fost raportată la 14 (21%) pacienți.

În cazul datelor cumulate din studiul APPROACH și din studiul CS7, scăderea numărului de trombocite a fost raportată la 25 (29%) de pacienți și trombocitopenia a fost raportată la 18 (21%).

Imunogenitate
În studiile clinice de fază 3 (CS16 și APPROACH), 16% și 33% dintre pacienții tratați cu volanesorsen au fost găsiți pozitivi la testul pentru anticorpi anti-medicament în cursul tratamentului de 6 luni, respectiv 12 luni. Nicio dovadă de afectare a profilului de siguranță sau răspuns clinic nu s-a asociat cu prezența anticorpilor anti-medicament; totuși, aceasta se bazează pe date pe termen lung limitate (vezi pct. 4.4).

Reacţii la locul de injectare
Reacțiile la locul de injectare, definite ca orice reacție cutanată la locul de injectare care persistă mai mult de 2 zile, au apărut la 79% dintre pacienții tratați cu volanesorsen în cadrul studiului APPROACH și 81% dintre pacienții din cadrul extensiei acestuia în regim deschis (CS7). Reacțiile la locul de injectare au apărut la 80% dintre pacienții tratați cu volanesorsen din ambele studii. Aceste reacții locale au fost, în majoritate, ușoare și au constat, în mod tipic, din 1 sau mai multe din următoarele: eritem, durere, prurit sau tumefiere locală. Reacțiile la locul de injectare nu au apărut în cazul tuturor injecțiilor și au determinat întreruperea tratamentului la 1 pacient în cadrul studiului APPROACH și la 1 pacient din cadrul extensiei în regim deschis (CS7).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu există experiență clinică cu supradozajul la acest medicament. În caz de supradozaj, pacienții trebuie să fie observați atent și să se administreze tratament de susținere, dacă este cazul. Este de așteptat ca simptomele de supradozaj să fie limitate la simptome constituționale și reacții la locul de injectare.

Este puțin probabil ca hemodializa să fie benefică având în vedere că volanesorsen este rapid distribuit în celule.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: substanțe care modifică concentrația lipidelor, alte medicamente care modifică concentrația lipidelor, codul ATC: C10AX18

Mecanism de acţiune

Volanesorsen este o oligonucleotidă antisens destinată să inhibe formarea apoC-III, o proteină cunoscută ca regulator atât al metabolismului trigliceridelor cât și al clearance-ului hepatic al

chilomicronilor și altor lipoproteine bogate în trigliceride. Legarea selectivă a volanesorsen la acidul ribonucleic mesager (ARNm) al apoC-III în regiunea netranslatată 3′ la poziția bazelor 489-508 cauzează degradarea ARNm. Această legare previne translatarea proteinei apoC-III, eliminând astfel un inhibitor al clearance-ului trigliceridelor și facilitând metabolizarea printr-o cale independentă de LPL.

Efecte farmacodinamice

Efectele Waylivra asupra parametrilor lipidici
În cadrul APPROACH, studiul clinic de fază 3 la pacienții cu SCF, *Waylivra* a redus nivelurile trigliceridelor, colesterolului total, colesterolului non-HDL, apoC-III, apoB-48 și trigliceridelor din chilomicroni, în condiții de repaus alimentar, și a crescut LDL-C, HDL-C și apoB (vezi Tabelul 3).

Tabelul 3: Valoarea medie inițială și modificarea procentuală a parametrilor lipidici de la momentul inițial la luna a 3-a

Parametru lipidic (g/l pentru apoC-III, apoB, apoB-48; mmol/l pentru colesterol, trigliceride)	**Placebo (N=33)**		**Volanesorsen 285 mg (N=33)**	
	Inițial	% Modificare	Inițial	% Modificare
Trigliceride	24,3	+24%	25,6	-72%
Colesterol total	7,3	+13%	7,6	-39%
LDL-C	0,72	+7%	0,73	+139%
HDL-C	0,43	+5%	0,44	+45%
Non-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%
Trigliceride din chilomicroni	20	+38%	22	-77%

Electrofiziologia cardiacă
La o concentrație a medicamentului de 4,1 ori mai mare decât concentrațiile plasmatice maxime ale medicamentului (C_{max}) date de doza maximă recomandată (285 mg prin injecție subcutanată), volanesorsen nu a prelungit intervalul QT corectat cu frecvența cardiacă (QTc).

Eficacitate şi siguranţă clinică

Studiul APPROACH la pacienții cu SCF
Studiul APPROACH este un studiu clinic multicentric, dublu-orb, controlat față de placebo, cu durata de 52 de săptămâni, efectuat la 66 de pacienți cu SCF, care a evaluat doza de 285 mg de volanesorsen administrată prin injecție subcutanată (33 pacienți tratați cu volanesorsen, 33 tratați cu placebo). Criteriul principal de includere a fost diagnosticul de SCF (hiperlipoproteinemie de tip 1) în combinație cu un istoric de chilomicronemie evidențiat prin documentarea serului lactescent sau documentarea măsurării TG ≥ 880 mg/dl în stare de repaus alimentar.
Diagnosticul de SCF a necesitat documentarea a cel puțin una din următoarele:
a) Homozigot confirmat, heterozigot compus sau heterozigot dublu pentru mutații cunoscute cu pierdere a funcției la genele cauzatoare de Tip 1 (precum LPL, APOC2, GPIHBP1 sau LMF1)
b) Activitate plasmatică post-heparină a LPL ≤ 20% din normal.
Pacienții care au luat Glybera în ultimii 2 ani înainte de screening au fost excluși din studiu.

Nouăsprezece din cei 33 de pacienți din grupul cu volanesorsen au parcurs 12 luni de tratament de studiu. Treisprezece din acești pacienți au înregistrat ajustare de doză / pauză de tratament în cursul studiului. Din aceștia 13, 5 au înregistrat o pauză de tratament, 5 au înregistrat o ajustare de doză, iar 3 au înregistrat atât o pauză de tratament cât și o ajustare de doză.

Vârsta medie a fost de 46 ani (interval 20-75 ani; 5 pacienți ≥ 65 ani); 45% au fost bărbați; 80% au fost de rasă albă, 17% au fost asiatici și 3% au fost de alte rase. Indicele mediu de masă corporală a fost de 25 kg/m^2. Un istoric de pancreatită acută documentată a fost raportat la 76% dintre pacienți și un istoric de diabet a fost raportat la 15% dintre pacienți; 21% dintre pacienți au avut un istoric consemnat de lipemie retiniană și 23% dintre pacienți au avut un istoric consemnat de xantoame eruptive. Vârsta mediană la data diagnosticului a fost de 27 de ani, la 23% constatându-se o lipsă a cunoașterii unei mutații genetice pentru SCF.

La intrarea în studiu, 55% dintre pacienți erau pe tratamente hipolipemiante (48% pe fibrați, 29% pe uleiuri de pește, 20% pe inhibitori ai HMG-CoA reductazei), 27% erau pe medicamente antialgice, 20% erau pe inhibitori de agregare plachetară și 14% erau pe suplimente nutritive. Tratamentele hipolipemiante de fond au rămas neschimbate pe toată durata studiului. Pacienților le-a fost interzisă procedura de plasmafereză timp de 4 săptămâni înainte de screening precum și pe durata studiului; 11% dintre pacienți au primit anterior terapie genetică pentru deficit de lipoprotein lipază (adică alipogen tiparvovec), în medie timp de 8 ani înainte de începerea studiului. După o perioadă de run-in cu dietă timp de 6 săptămâni, nivelul mediu al trigliceridelor în repaus alimentar, la momentul inițial, a fost de 2,209 mg/dl (25,0 mmol/l). Respectarea restricțiilor privind dieta și alcoolul a fost întărită prin sesiuni periodice de consiliere pe durata studiului.

Waylivra a condus la o scădere semnificativă statistic a nivelurilor trigliceridelor, comparativ cu placebo, în cadrul obiectivului primar de eficacitate, definit ca modificarea procentuală de la momentul inițial la luna a 3-a a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar, în plus față de o incidență mai scăzută a pancreatitei, pe durata de 52 de săptămâni a tratamentului, într-o analiză post-hoc (Tabelul 4).

În cadrul obiectivului primar de eficacitate, diferența de tratament dintre volanesorsen și placebo, reflectată în modificarea procentuală a valorii medii a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar, a fost de -94% (95% IÎ: -122%, -67%; p<0,0001), cu o scădere de -77% față de momentul inițial (95% IÎ: -97, -56) la pacienții care au primit volanesorsen și o creștere de 18% față de momentul inițial (95% IÎ: -4, 39) la pacienții care au primit placebo (Tabelul 4).

Tabelul 4: Modificarea medie față de momentul inițial a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar în studiul de fază 3, controlat față de placebo, la pacienții cu SCF în luna a 3-a (APPROACH)

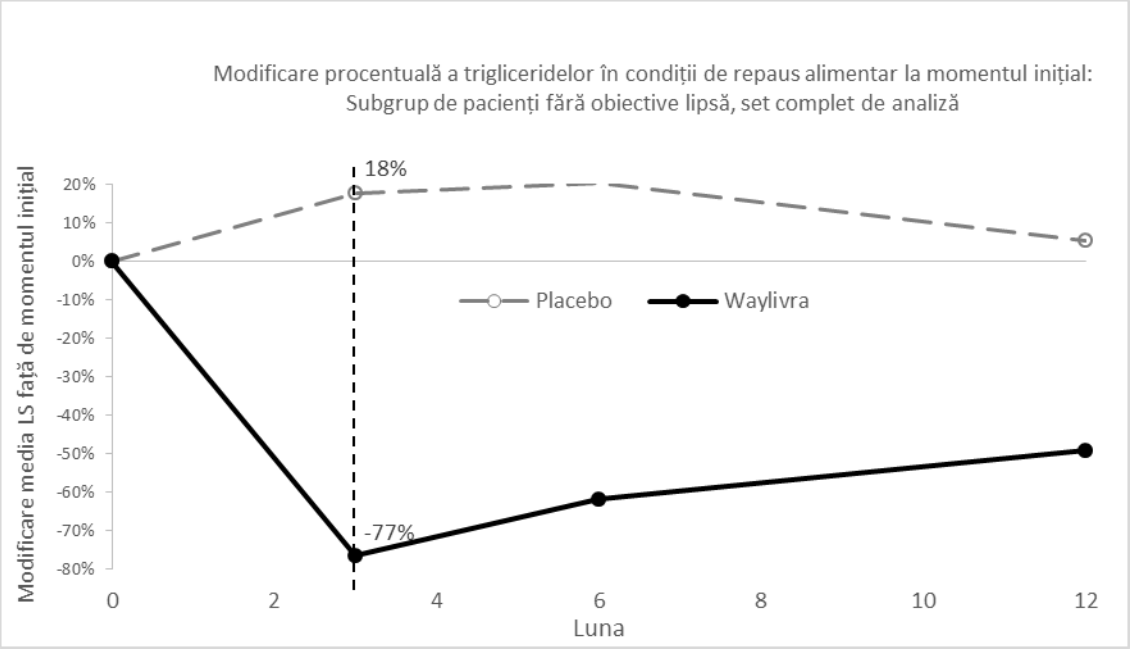
	Placebo (N=33)	**Volanesorsen 285 mg (N=33)**	**Diferență relativă a modificării față de placebo**
Modificarea medie procentuală LS (95% IÎ)	+18% (-4, 39)	-77% (-97, -56)	-94%* (-122, -67)
Modificarea medie absolută LS (95% IÎ) mg/dl sau mmol/l	+92 (-301, +486) mg/dl +1 (-3, +5) mmol/l	-1,712 (-2,094, -1.330) mg/dl -19 (-24, -15) mmol/l	-1,804 (-2,306, -1.302) mg/dl -20 (-26, -15) mmol/l

*valoarea p < 0,0001 (obiectiv primar de eficacitate)
Diferența = Media LS a [modificare % volanesorsen – modificare % placebo] (model ANCOVA)

Instalarea reducerii a fost rapidă, separarea față de placebo fiind observată începând de la 4 săptămâni iar răspunsul maxim fiind înregistrat la 12 săptămâni, o reducere a trigliceridelor semnificativă clinic și statistic fiind menținută pe durata celor 52 săptămâni (Figura 1). Modificarea medie procentuală a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar a fost semnificativ diferită între brațul cu volanesorsen și cel cu placebo la 3, 6 și 12 luni; brațul cu volanesorsen a inclus pacienți care nu și-au finalizat administrarea medicamentului dar au revenit pentru evaluare pe durata de 52 săptămâni a studiului. Nu

au existat diferențe semnificative în ceea ce privește efectul tratamentului între factorii de stratificare care țin de prezența sau absența concomitentă a acizilor grași omega-3 sau fibraților.

Figura 1: Modificarea medie procentuală LS a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar în studiul de fază 3 la pacienții cu SCF (APPROACH)



Este afișată modificarea medie procentuală LS față de momentul inițial a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar, pe baza datelor observate.
Diferența = Media LS a [modificare % volanesorsen – modificare % placebo] (model ANCOVA)
Valoarea p din modelul ANCOVA < 0,0001 în luna a 3-a (obiectiv primar de eficacitate), luna a 6-a și luna a 12-a

Rezultate suplimentare privind eficacitatea în ceea ce privește modificările trigliceridelor sunt prezentate în tabelul 5. Majoritatea pacienților care au primit volanesorsen au înregistrat o scădere semnificativă clinic a trigliceridelor.

Tabelul 5: Rezultate suplimentare privind modificările trigliceridelor în studiul APPROACH (obiectiv primar în luna a 3-a)

Parametru în luna a 3-a	Placebo (N=31)	Volanesorsen 285 mg (N=30)
Procentul de pacienți[b] cu trigliceride în condiții de repaus alimentar < 750 mg/dl (8,5 mmol/l)*	10%	77%
Procentul de pacienți[c] cu reducere ≥ 40% a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar**	9%	88%

[a] Obiectivul la 3 luni a fost definit ca media rezultatelor evaluării la săptămâna 12 (ziua 78) și săptămâna 13 (ziua 85) în condiții de repaus alimentar. Dacă 1 vizită lipsea, atunci cealaltă vizită a fost utilizată ca obiectiv.
[b] Numitorul pentru calcularea procentului a fost numărul total de pacienți în FAS cu valoarea la momentul inițial a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar ≥ 750 mg/dl (sau 8,5 mmol/l) în fiecare grup de tratament.
[c] Numitorul pentru calcularea procentului a fost numărul total de pacienți în fiecare grup de tratament.
* valoarea p = 0,0001
**valoarea p < 0,0001

Valori p din modelul de regresie logistică având drept factori tratamentul, prezența pancreatitei și prezența concomitentă a acizilor grași omega-3 și/sau fibraților, iar valoarea la momentul inițial a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar transformată logaritmic drept covariabilă.

În studiul APPROACH, incidența numerică a pancreatitei la pacienții tratați cu volanesorsen a fost mai mică comparativ cu placebo (3 pacienți și 4 evenimente în grupul de 33 de pacienți cu placebo față de 1 pacient și 1 eveniment în grupul de 33 de pacienți cu volanesorsen).

O analiză a pacienților cu istoric de evenimente recurente de pancreatită (≥ 2 evenimente în perioada de 5 ani înainte de ziua 1 de studiu) a indicat o reducere semnificativă a atacurilor de pancreatită la pacienții tratați cu volanesorsen comparativ cu pacienții tratați cu placebo (p=0,0242). În grupul cu volanesorsen, din cei 7 pacienți care au avut 24 atacuri de pancreatită confirmate în perioada premergătoare de 5 ani, niciunul dintre pacienți nu a prezentat un atac de pancreatită în perioada de tratament de 52 săptămâni. În grupul cu placebo, din cei 4 pacienți care au avut 17 atacuri de pancreatită confirmate în perioada premergătoare de 5 ani, 3 pacienți au prezentat 4 atacuri de pancreatită în perioada de tratament de 52 săptămâni.

Extensia de studiu în regim deschis la pacienții cu SCF

CS7 este un studiu de extensie multicentric, de fază 3, în regim deschis, destinat să evalueze siguranța și eficacitatea dozării și a dozării extinse cu volanesorsen la pacienții cu SCF. Toți pacienții înrolați fie au participat la studiul APPROACH, în studiul CS16, fie au fost noi pacienți cu SCF și au parcurs evaluările de calificare înainte de a primi volanesorsen 285 mg o dată pe săptămână sau cu o frecvență redusă, din motive de siguranță și tolerabilitate determinate în studiul index din care proveneau. Un total de 68 de pacienți au fost tratați în acest studiu, inclusiv 51 de pacienți fără expunere anterioară la tratament, 14 pacienți cărora li se administrase volanesorsen în studiul CS6 și 3 (6%) pacienți cărora li se administrase volanesorsen în studiul CS16. Cincizeci de pacienți au înregistrat o pauză de tratament, 45 au înregistrat o ajustare de doză iar 41 au înregistrat atât o pauză de tratament cât și o ajustare de doză.

Datele din studiul CS7 sunt furnizate în Tabelul 6. Modificarea procentuală a TG în condiții de repaus alimentar de la momentul inițial al studiului index până la luna a 3-a a studiului deschis, pentru pacienții cu APPROACH- și CS16-volanesorsen, a fost de -49,2% și -64,9%, respectiv. Modificarea procentuală a TG în condiții de repaus alimentar de la momentul inițial al studiului index până la luna a 6-a, luna a 12-a și luna a 24-a a studiului deschis, pentru pacienții cu APPROACH -volanesorsen, a fost de -54,8%, -35,1% și respectiv -50,2%.

Tabelul 6: Rezumatul evoluției trigliceridelor în condiții de repaus alimentar (medie (DS, DSM), mg/dl) în timp în studiul CS7 (N=68)

Reper de timp	**Grupul naiv la tratament (Momentul inițial al studiului deschis[a], N=51)**			**APPROACH-volanesorsen (Momentul inițial al studiului index[a], N=14)**			**CS16-volanesorsen (Momentul inițial al studiului index[a], N=3)**		
	n	**Valoare observată**	**% modificare de la momentul inițial**	**n**	**Valoare observată**	**% modificare de la momentul inițial**	**n**	**Valoare observată**	**% modificare de la momentul inițial**
Moment inițial[a]	51	2341 (1,193, 167)	-	14	2641 (1,228, 328)	-	3	2288 (1,524, 880)	-
Luna 3	47	804 (564, 82)	-59,8 (37,0, 5,4)	14	1266 (812, 217)	-49,2 (34,8, 9,3)	3	855 (651, 376)	-43,0 (19,7, 11,4)

Luna 6	49	1032 (695, 99)	-45,5 (42,9, 6,1)	13	1248 (927, 257)	-54,8 (23,8, 6,6)	3	1215 (610, 352)	-39,9 (34,2, 19,7)
Luna 12	45	1332 (962, 143)	-36,3 (44,2, 6,6)	12	1670 (1,198, 346)	-35,1 (45,6, 13,2)	3	1351 (929, 536)	-41,6 (36,3, 21,0)
Luna 15	34	1328 (976, 167)	-35,6 (48,1, 8,2)	10	1886 (1,219, 386)	-26,5 (57,4, 18,1)	2	1422 (190, 135)	3,4 (23,3, 16,5)
Luna 18	27	1367 (938, 181)	-37,5 (45,6, 8,8)	7	1713 (1.122, 424)	-38,4 (32,2, 12,2)	2	1170 (843, 596)	-24,0 (31,9, 22,6)
Luna 24	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] Valorile la momentul inițial pentru grupul naiv la tratament au fost luate din studiul deschis CS7 iar valorile la momentul inițial pentru grupurile APPROACH-volanesorsen și CS16-volanesorsen au fost luate din studiul index respectiv.

Pacienţi vârstnici

Studiile clinice au inclus 4 pacienți cu SCF cu vârsta de 65 ani tratați cu volanesorsen în studiile randomizate controlate (studiul de fază II CS2, 1 pacient; APPROACH 3 pacienți), precum și 6 pacienți cu vârsta de 65 ani și peste în studiul de extensie deschis (CS7). Nu au fost observate diferențe globale în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea între acești pacienți și pacienții mai tineri, însă datele sunt limitate la această sub-populație.

Copii şi adolescenţi

Agenţia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu volanesorsen la una sau mai multe subgrupe de copii şi adolescenţi în tratamentul sindromului chilomicronemiei familiale (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.
Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie

În urma injectării subcutanate, concentrațiile plasmatice maxime de volanesorsen sunt atinse, în mod tipic, în 2 până la 4 ore. Biodisponibilitatea absolută a volanesorsen în urma unei administrări subcutanate unice este de aproximativ 80% (cel mai probabil, este mai mare deoarece a fost utilizată o ASC de 0 până la 24 ore și volanesorsen are un timp de înjumătățire > 2 săptămâni).

După administrarea unei doze de 285 mg o dată pe săptămână la pacienți cu SCF, media geometrică estimată (% coeficientului de variație a mediei geometrice) a C_{max} la starea de echilibru este de 8,92 µg/ml (35%), $ASC_{0\text{-}168h}$ este de 136 µg*h/ml (38%) și C_{trough} este de 127 ng/ml (58%) la pacienții care au rămas negativi la testul pentru anticorpilor anti-medicament. Un regim alternativ de dozare cu 285 mg volanesorsen la fiecare două săptămâni a condus la o $C_{trough,ss}$ de aproximativ 58,0 ng/ml cu C_{max} și ASC similare comparativ cu regimul de administrare săptămânal.

Distribuţie

Volanesorsen a fost distribuit rapid și pe scară largă în țesuturi în urma administrării subcutanate sau intravenoase, la toate speciile evaluate. Volumul de distribuție estimat la starea de echilibru (V_{ss}) la pacienții cu SCF este de 330 l. Volanesorsen se leagă puternic pe proteinele plasmatice la om (> 98%) iar legarea este independentă de concentrație.

Studiile *in vitro* arată că volanesorsen nu este un substrat sau un inhibitor al glicoproteinei P (P-gp), proteinei de rezistență în cancerul de sân (BCRP), polipeptidelor transportoare ale anionilor organici (OATP1B1, OATP1B3), pompei de export al sărurilor biliare (BSEP), transportorilor de cationi organici (OCT1, OCT2) sau transportorilor de anioni organici (OAT1, OAT3).

Metabolizare

Volanesorsen nu este un substrat pentru metabolismul CYP și este metabolizat în țesuturi de către endonucleaze pentru a forma oligonucleotide mai scurte, care reprezintă substraturi pentru metabolizare suplimentară de către exonucleaze. Volanesorsen nemodificat reprezintă componenta circulantă predominantă.

Studiile *in vitro* indică faptul că volanesorsen nu este un inhibitor al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4, ori un inductor al CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4.

Eliminare

Eliminarea implică atât metabolizarea în țesuturi cât și excreția în urină. Eliminarea urinară a medicamentului parental a fost limitată la om, cu < 3% din doza subcutanată administrată fiind recuperată în decurs de 24 de ore de la administrare. Medicamentul parental și metaboliții cu lanț scurtat cu 5 până la 7 meri au reprezentat 26% și, respectiv 55% din oligonucleotidele recuperate din urină. În urma administrării subcutanate, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 2 până la 5 săptămâni.

La animale, eliminarea volanesorsen a fost lentă și a avut loc în principal prin excreție urinară, reflectând clearance-ul plasmatic rapid, în principal în țesuturi. Atât volanesorsen cât și metaboliții oligonucleotidici mai scurți (în principal metaboliții cu 7 meri (generați fie prin deleții 3′ fie prin deleții 5′)) au fost identificați în urină la om.

Liniaritate/Non-liniaritate

Farmacocinetica volanesorsen după doză unică și doze multiple la voluntari sănătoși și la pacienți cu hipertrigliceridemie a arătat că C_{max} pentru volanesorsen este proporțională cu doza în intervalul de doză 100 - 400 mg iar ASC evoluează puțin mai mult decât proporțional cu doza pe același interval de dozare. Starea de echilibru a fost atinsă după aproximativ 3 luni de la începerea administrării volanesorsen. A fost observată acumularea în ceea ce privește C_{trough} (de 7 până la 14 ori) și a fost observată o creștere mică sau inexistentă a C_{max} sau ASC în urma administrării săptămânale s.c. cu o doză de 200 până la 400 mg. O oarecare acumulare a fost observată în ceea ce privește ASC și C_{max} pentru doza de 50 până la 100 mg. Întrucât doza administrată va fi de 285 mg la fiecare două săptămâni, sau 142,5 mg săptămânal, este de așteptat o creștere mică a C_{max} sau ASC după administrări a multiple doze, în context clinic.

Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţă renală
O analiză farmacocinetică populațională sugerează că insuficiența renală ușoară până la moderată nu are efect relevant clinic asupra expunerii sistemice la volanesorsen. Nu sunt disponibile date referitoare la pacienţii cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică
Farmacocinetica volanesorsen la pacienții cu insuficiență hepatică nu este cunoscută.

Vârstă, sex, greutate corporală și rasă
Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, vârsta, greutatea corporală, sexul și rasa nu au un efect relevant clinic asupra expunerii la volanesorsen. Sunt disponibile date limitate referitoare la subiecții cu vârsta > 75 ani.

Formarea anticorpilor anti-volanesorsen care afectează farmacocinetica

Formarea anticorpilor de legare la volanesorsen a părut să crească C_{trough} de 2- până la 19-ori.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcţiei de reproducere şi dezvoltării.

Au fost observate reduceri dependente de doză și de timp ale numărului trombocitelor la maimuțele Cynomolgus, în cadrul unor studii cu doză repetată. Scăderea a fost graduală, auto-susținută și nu a ajuns până la niveluri periculoase. La maimuțe individuale, a fost observată trombocitopenia severă în cadrul studiului de 9 luni cu grupuri tratate cu medicament la niveluri de expunere relevante clinic, aceasta fiind observată și în studiile clinice. Scăderea numărului trombocitelor nu a fost acută și a condus la valori sub 50000 celule/µl. Numărul trombocitelor s-a recuperat după încetarea tratamentului dar a scăzut din nou sub 50000 celule/µl după ce tratamentul a fost reluat, la unele maimuțe. De asemenea, au fost observate cazuri de număr scăzut de trombocite în studii cu doze repetate, efectuate la rozătoare. În prezent nu este cunoscut un mod de acțiune care duce la trombocitopenia observată.

În studiile non-clinice, nivelurile volanesorsen în lapte au fost foarte scăzute la femelele de șoarece care alăptează. Concentrațiile în laptele matern la șoarece au fost de > 800 ori mai scăzute decât concentrațiile tisulare efective în ficatul matern. Datorită slabei biodisponibilități orale a volanesorsen, se consideră puțin probabil ca aceste concentrații scăzute în lapte să conducă la expunere sistemică din cauza alăptatului (vezi pct. 4.6).

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilităţi

În absenţa studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

Acest medicament poate fi scos din frigider și păstrat, în cutia originală, la temperatura camerei, (sub 30 °C) timp de cel mult 6 săptămâni. În această perioadă de 6 săptămâni, poate fi păstrat, după

necesități, în frigider și la temperatura camerei (cel mult 30 °C). Acest medicament trebuie eliminat imediat dacă nu este utilizat în decurs de 6 săptămâni de când a fost scos pentru prima oară din frigider.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 ° - 8 °C).
A nu se congela.
A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Seringă preumplută, cu doză unică, din sticlă de tip I, cu dop din cauciuc clorbutil siliconat și ac încorporat cu capac, umplută cu 1,5 ml de soluție.

Ambalaj cu dimensiune pentru o seringă preumplută sau ambalaj multiplu cu 4 (4 ambalaje de 1) seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Acest medicament trebuie examinat vizual înainte de administrare. Soluţia trebuie să fie limpede şi incoloră până la ușor gălbuie. Dacă soluția este tulbure sau conține particule solide vizibile, conținutul nu trebuie injectat iar medicamentul va trebui returnat la farmacie.
Utilizați fiecare seringă preumplută numai o dată, după care puneți-o într-un recipient de eliminare a obiectelor ascuțite, în vederea eliminării conform regulilor comunității.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 03 mai 2019
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 04 februarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripţie medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.
Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă depune primul raport periodic actualizat privind siguranţa pentru acest medicament în termen de 6 luni de la autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Waylivra în fiecare Stat Membru, Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) trebuie să se pună de acord în legătură cu conținutul și formatul programului educațional, incluzând mediile de comunicare, modalitățile de distribuție și alte aspecte ale programului, cu Autoritatea Națională Competentă.
Obiectivul programului este să furnizeze informații în legătură cu riscul de trombocitopenie și sângerare, să informeze în legătură cu monitorizarea trombocitelor și să furnizeze detalii despre algoritmul de ajustare a frecvenței de dozare.

DAPP va avea grijă ca, în fiecare Stat Membru în care Waylivra este pus pe piață, toți profesioniștii din domeniul sănătății, pacienții și persoanele care acordă îngrijire pacienților, care este de așteptat să prescrie, să distribuie și să utilizeze Waylivra, să aibă acces la/să li se furnizeze următorul pachet educațional:

- Material educațional pentru medic
- Pachet informaţional pentru pacient

- **Materialul educațional pentru medic** trebuie să conțină:
  - Rezumatul caracteristicilor produsului
  - Ghid pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii

- **Ghidul pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii** va conţine următoarele elemente cheie:
  - Informații relevante privind trombocitopenia și sângerarea severă
  - Detalii privind populația cu risc înalt de trombocitopenie și sângerare (de exemplu persoanele cu greutate corporală sub 70 kg) și pacienții la care Waylivra este contraindicat (adică pacienții cu trombocitopenie cronică sau inexplicabilă)
  - Recomandări în legătură cu monitorizarea trombocitelor, incluzând recomandări de ajustare a dozei, atât înainte cât și după tratament
  - Faptul că pacienții trebuie să fie atenționați în legătură cu posibilitatea apariției trombocitopeniei și cu faptul că trebuie să solicite asistență medicală imediată în caz de semne de sângerare Trebuie să li se reamintească pacienților să citească prospectul și ghidul pentru pacienți/persoanele care acordă îngrijire pacienților
  - Durata tratamentului acoperit de fiecare rețetă trebuie să fie proporțională și să încurajeze respectarea dozei și frecvența de monitorizare a tratamentului cu volanesorsen.
  - Informații despre registrul bolii SCF și studiul post-autorizare privind siguranța (PASS), precum și importanța contribuirii la aceste studii

- **Pachetul informaţional pentru pacient** trebuie să conțină:
  - Prospectul
  - Un ghid pentru pacienți/persoanele care acordă îngrijire pacienților

- **Ghidul pentru pacienți/persoanele care acordă îngrijire pacienților** va conţine următoarele mesaje cheie:
  - Informații relevante privind trombocitopenia și sângerarea severă
  - Importanța monitorizării nivelurilor trombocitelor
  - Posibila necesitate de a ajusta dozele sau de pauze de tratament, în funcție de rezultatele testului pentru trombocite
  - Necesitatea de a conștientiza și a fi în alertă în legătură cu semnele de trombocitopenie și importanța solicitării de asistență medicală imediată din partea unui profesionist din domeniul sănătății
  - Informații despre registrul bolii SCF și studiul PASS, precum și încurajarea pentru a participa la aceste studii
  - Raportarea oricărei reacții adverse la medicament către un profesionist din domeniul sănătății

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
PASS non-intervențional: solicitantul trebuie să efectueze și să depună rezultatele unui studiu bazat pe un Registru pentru a se evalua siguranța Waylivra în ceea ce privește trombocitopenia și sângerarea (incluzând rata de incidență, severitatea și rezultatele) la pacienții cu SCF, conform recomandării de dozare și algoritmului de dozare, și să investigheze aderența la cerințele privind monitorizarea trombocitelor și ajustarea dozei. Solicitantul va asigura urmărirea pe termen lung a pacienților cuprinși în Registru.	Q3 2026

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETARE

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ – AMBALAJ UNIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Waylivra 285 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
volanesorsen

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml conţine volanesorsen sodic 200 mg, echivalent cu volanesorsen 190 mg.
Fiecare seringă preumplută cu doză unică conține volanesorsen 285 mg în 1,5 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric şi hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă.
1 seringă preumplută

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

De unică folosinţă.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela. Poate fi păstrat la temperatura camerei timp de cel mult 6 săptămâni.

Data când a fost prima oară scos din frigider:

A se păstra seringa în cutia exterioară pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Waylivra

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA EXTERIOARĂ – AMBALAJ MULTIPLU CU CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Waylivra 285 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
volanesorsen

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml conţine volanesorsen sodic 200 mg, echivalent cu volanesorsen 190 mg.
Fiecare seringă preumplută cu doză unică conține volanesorsen 285 mg în 1,5 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric şi hidroxid de sodiu

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă în seringă preumplută.
Pachet multiplu: 4 (4 ambalaje de 1) seringi preumplute

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

De unică folosinţă
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela. Poate fi păstrat la temperatura camerei timp de cel mult 6 săptămâni.

A se păstra seringa în cutia exterioară pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Waylivra

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA INTERIOARĂ – AMBALAJ MULTIPLU FĂRĂ CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Waylivra 285 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
volanesorsen

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml conţine volanesorsen sodic 200 mg, echivalent cu volanesorsen 190 mg.
Fiecare seringă preumplută cu doză unică conține volanesorsen 285 mg în 1,5 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric şi hidroxid de sodiu

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă în seringă preumplută.
1 seringă preumplută. Componentă a unui pachet multiplu, nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

De unică folosinţă
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela. Poate fi păstrat la temperatura camerei timp de cel mult 6 săptămâni.

Data când a fost prima oară scos din frigider:

A se păstra seringa în cutia exterioară pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Waylivra

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Waylivra 285 mg injecţie
volanesorsen
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1.5 ml

6. ALTE INFORMAŢII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informaţii pentru utilizator

Waylivra 285 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
volanesorsen

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteţi să fiţi de ajutor raportând orice reacţii adverse pe care le puteţi avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect

1. Ce este Waylivra şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Waylivra
3. Cum să utilizați Waylivra
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Waylivra
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este Waylivra şi pentru ce se utilizează

Waylivra conține substanța activă volanesorsen, care ajută la tratarea unei afecțiuni numită sindromul chilomicronemiei familiale (SCF). SCF este o boală genetică ce cauzează niveluri anormal de înalte ale grăsimilor numite trigliceride în sânge. Aceasta poate conduce la inflamația pancreasului, cauzând o durere puternică. Însoțit de o dietă controlată, săracă în grăsimi, Waylivra ajută la scăderea nivelurilor trigliceridelor în sânge.

Waylivra poate fi administrat după ce ați luat deja alte medicamente utilizate pentru scăderea nivelurilor trigliceridelor în sânge, fără ca acestea să aibă prea mult efect.

Vi se va administra Waylivra numai dacă testul genetic va confirma că aveți SCF și se va considera că aveți risc înalt de a face pancreatită.

În cursul tratamentului cu Waylivra, trebuie să continuați dieta cu conținut foarte redus de grăsimi pe care v-a prescris medicul.

Acest medicament este destinat pacienți cu vârste de 18 ani și peste.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Waylivra

Nu utilizați Waylivra:
- dacă sunteţi alergic la volanesorsen sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).

- dacă aveţi o afecţiune numită trombocitopenie, ceea ce înseamnă că aveţi un număr foarte scăzut de trombocite în sânge (mai puţin de 140 x 10^9/l). Aţi putea observa acest lucru dacă aveţi o rană care cauzează sângerare şi durează mult timp ca aceasta să se oprească (mai mult de 5-6 minute pentru o zgârietură a pielii). Medicul dumneavoastră vă va face un test pentru a determina acest lucru înainte să începeţi tratamentul cu acest medicament. Este posibil să nu fi ştiut până atunci că aveţi această afecţiune, sau ce anume o putea cauza.

Dacă oricare dintre cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră sau dacă nu sunteţi sigur, discutaţi cu medicul dumneavoastră, cu asistenta medicală sau cu farmacistul înainte de a utiliza Waylivra.

Atenţionări şi precauţii
Înainte să utilizaţi Waylivra, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveţi sau aţi avut oricare din următoarele probleme medicale:
- Niveluri foarte înalte ale trigliceridelor care nu se datorează SCF.
- Un număr scăzut de trombocite (trombocitopenie), un tip de celule sanguine care se adună împreună pentru a ajuta la coagularea sângelui; medicul dumneavoastră vă va face un test de sânge înainte să începeţi să utilizaţi acest medicament, pentru a verifica numărul de trombocite din sânge.
- Orice problemă de ficat sau rinichi.

Analize de sânge
Medicul dumneavoastră vă va face un test de sânge înainte de a începe să utilizaţi acest medicament, pentru a verifica numărul trombocitelor şi apoi, la intervale regulate după ce aţi început să utilizaţi Waylivra, pentru a verifica nivelul trombocitelor.

Trebuie să consultaţi imediat un medic dacă aveţi orice semne ce indică niveluri scăzute ale trombocitelor, precum sângerare prelungită şi neobişnuită, pete roşii apărute pe piele (numite peteşii), învinețire inexplicabilă, sângerări care nu se mai opresc sau sângerări din nas, gât înțepenit sau o durere de cap severă.

Medicul dumneavoastră vă va putea face, de asemenea, un test de sânge la fiecare 3 luni, pentru a verifica dacă există semne de afectare a ficatului. Trebuie să consultaţi imediat medicul dumneavoastră dacă aveţi orice semne de afectare a ficatului, precum îngălbenirea pielii şi a albului ochilor, durere sau umflare în abdomen, senzaţie sau stare de boală, confuzie sau o senzaţie generală de rău.

Dacă este necesar, medicul dumneavoastră va putea schimba frecvenţa cu care utilizaţi acest medicament sau poate opri utilizarea lui pentru o perioadă. Ar putea fi necesar să consultaţi un medic specializat în boli ale sângelui pentru a determina dacă trebuie să continuaţi tratamentul cu Waylivra sau nu.

Teste de urină
Medicul dumneavoastră vă va putea face un test de urină şi/sau sânge la fiecare 3 luni, pentru a verifica dacă prezentaţi semne de afectare a rinichilor. Trebuie să consultaţi imediat medicul dumneavoastră dacă aveţi orice semne de afectare a rinichilor, precum umflarea gleznelor, gambelor şi labelor picioarelor, producerea unei cantităţi de urină mai mici decât de obicei, scurtarea respiraţiei, senzaţie de boală, confuzie sau stare de oboseală puternică sau moleşeală.

Dietă
Înainte de a începe să utilizaţi acest medicament, trebuie să începeţi să urmaţi o dietă care are rolul de a ajuta la scăderea nivelurilor trigliceridelor în sânge.

Este important să urmaţi această dietă care scade nivelul trigliceridelor cât timp utilizaţi Waylivra.

Copii şi adolescenţi
Nu utilizați Waylivra dacă aveţi vârsta sub 18 ani. Utilizarea Waylivra la pacienţii cu vârste sub 18 ani nu a fost studiată.

Waylivra împreună cu alte medicamente
Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente. Este important să spuneţi medicului dumneavoastră dacă sunteţi tratat cu oricare dintre următoarele:

- Medicamente pentru prevenirea cheagurilor de sânge, de exemplu acid acetilsalicilic, dipiridamol sau warfarină.
- Alte medicamente care pot modifica modul de coagulare a sângelui, inclusiv medicamente antiinflamatorii nesteroidiene precum ibuprofen, medicamente utilizate pentru prevenirea atacurilor de cord și a accidentelor vasculare cerebrale precum clopidogrel, ticagrelor și prasugrel, antibiotice precum penicilină, medicamente precum ranitidină (utilizate pentru a reduce aciditatea în stomac) și chinină (utilizate pentru tratarea malariei).
- Medicamente care pot cauza probleme cu ficatul, precum paracetamol.

Waylivra împreună cu alcool
Efectul utilizării Waylivra împreună cu alcool nu este cunoscut. Trebuie să evitați alcoolul în cursul tratamentului cu acest medicament datorită riscului de probleme cu ficatul.

Sarcina şi alăptarea
Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament. Este preferabil să se evite utilizarea Waylivra în timpul sarcinii.

Nu se cunoaşte dacă Waylivra trece în laptele matern. Se recomandă să discutați despre alăptare cu medicul dumneavoastră pentru a vedea ce este mai bine pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor
Nu este de aşteptat ca Waylivra să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Sodiu
Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu”.

3. Cum să utilizați Waylivra

Utilizaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Înainte de a vi se administra acest medicament, medicul dumneavoastră va exclude alte cauze de creștere a nivelului trigliceridelor, precum diabet sau probleme cu tiroida.

Medicul dumneavoastră vă va spune cât de des trebuie să luaţi acest medicament. Acesta poate schimba frecvența cu care să îl utilizați sau poate opri tratamentul pentru o perioadă sau permanent, în funcție de rezultatele testelor dumneavoastră de sânge și urină sau de apariția reacțiilor adverse.

Dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește veți primi instructaj asupra modului de utilizare a Waylivra, conform instrucțiunilor din acest prospect. Waylivra trebuie injectat sub piele (administrare subcutanată sau „s.c.”) așa cum v-a arătat medicul, asistenta medicală sau farmacistul și trebuie să aveți grijă să injectați întreaga cantitate de lichid din seringă. În fiecare seringă preumplută, de unică folosință, a acestui medicament, se găsește o doză de 285 mg în 1,5 ml.

Înainte de a utiliza acest medicament este important să citiți, să înțelegeți și să urmați îndeaproape instrucțiunile de utilizare.

Instrucţiunile de utilizare sunt furnizate la sfârşitul acestui prospect.

Dacă utilizaţi mai mult Waylivra decât trebuie
Dacă vă injectați prea mult Waylivra, contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul sau mergeți imediat la camera de urgențe a unui spital, chiar dacă nu aveți simptome.

Dacă uitaţi să utilizaţi Waylivra
Dacă uitați o doză, contactați medicul dumneavoastră pentru a întreba când trebuie să luați următoarea doză. Dacă uitați o doză și observați acest lucru în primele 48 de ore, trebuie să administrați doza uitată cât mai curând posibil. Dacă nu observați acest lucru în primele 48 de ore, doza uitată trebuie sărită și va fi administrată următoarea injecție conform planificării. Nu injectați mai mult de o doză în interval de 2 zile.

Dacă încetaţi să utilizaţi Waylivra
Nu încetaţi să utilizaţi Waylivra decât dacă ați discutat cu medicul dumneavoastră despre încetarea utilizării medicamentului.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave
Dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră:
- Simptome care pot indica niveluri scăzute ale trombocitelor în sânge (trombocitele sunt celule importante pentru coagularea sângelui). Trebuie să consultați imediat un medic dacă aveți orice semne ce indică niveluri scăzute ale trombocitelor, precum sângerare prelungită și neobișnuită, pete roșii apărute pe piele (numite peteșii), învinețire inexplicabilă, sângerări care nu se mai opresc sau sângerări din nas, gât înțepenit sau o durere de cap severă.

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- Reacții la locul de injectare (erupție pe piele, durere, înroșire, căldură sau senzație de căldură, uscare, umflare, mâncărime, furnicături, întărire, urticarie, apariția de vezicule, apariția de pustule, vânătăi, sângerare, amorțeală, paloare, modificarea culorii sau o senzație de arsură la locul de injectare). Puteți reduce probabilitatea de a avea reacții la locul de injectare așteptând ca Waylivra să ajungă la temperatura camerei înainte de a face injecția și aplicând gheață pe locul injecției după ce faceți injecția.
- Durere de cap
- Dureri musculare
- Frisoane

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- Teste de sânge care arată niveluri neobișnuit de ridicate ale celulelor albe sanguine în sângele dumneavoastră
- Teste de sânge care arată valori neobișnuit de scăzute ale celulelor albe sanguine în sângele dumneavoastră (fenomen denumit limfopenie)
- Învinețire ușoară sau excesivă, ori învinețire fără o cauză aparentă

- Sângerare sub piele care apare ca o erupție trecătoare pe piele, sângerare din gingii sau gură, sânge în urină sau în scaun, sângerare din nas sau ciclu menstrual neobișnuit de abundent
- O reacție alergică, ale cărei simptome includ erupții pe piele, rigiditatea articulațiilor sau febră
- Sânge sau proteine în urină
- Modificări ale rezultatelor testelor de sânge, incluzând:
    - o creștere a nivelului anumitor componente din sânge: creatinină, uree, transaminaze, enzime ale ficatului
    - o creștere a timpului de coagulare a sângelui
    - o scădere a nivelurilor hemoglobinei în sânge
    - o scădere a debitului cu care sângele trece prin rinichi
- Diabet zaharat, ale cărui simptome includ sete crescută, necesitatea frecventă de a urina (în special noaptea), foame extrem de puternică, oboseală severă și scădere în greutate inexplicabilă
- Dificultăţi cu somnul
- Amorțeală, senzație de furnicături sau înțepături pe piele, senzație de leșin sau leșin, tremurături
- Tulburări vizuale precum perceperea de lumini intermitente sau orbire temporară, de scurtă durată, la un ochi, sângerare sub suprafața ochiului sau vedere încețoșată
- Hipertensiune arterială
- Bufeuri, transpirație crescută, transpirații nocturne, senzație de căldură, durere, sindrom de tip gripal sau o stare generală de rău
- Tuse, respirație dificilă, blocarea nasului, tumefiere în gât, respirație șuierătoare
- Senzație de rău sau stare de rău, gură uscată, diaree, tumefierea gâtului, feței sau gingiilor, durere sau umflare la nivelul stomacului, indigestie
- Înroșirea pielii, erupție trecătoare pe piele, coșuri, îngroșare sau descuamare a pielii, ori mâncărime pe piele cunoscută sub numele de urticarie
- Durere în mâini sau picioare, durere a articulațiilor mari ale brațelor și picioarelor, inclusiv coatele, încheietura mâinii, genunchii și gleznele, durere sau rigiditate a altor articulații, durere de spate, durere de gât, durere de maxilar, spasme musculare sau alte dureri în corp
- Oboseală severă (fatigabilitate), slăbiciune sau lipsă de energie, retenție de lichid, durere în piept care nu are legătură cu inima

Raportarea reacţiilor adverse
Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează Waylivra

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi pe eticheta seringii după „EXP”. Vă rugăm să rețineți că data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 ° - 8 °C).
A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

Waylivra poate fi menținut la temperatura camerei (până la 30 °C), în cutia originală, timp de cel mult 6 săptămâni după scoaterea acestuia din frigider. În această perioadă de timp, acest medicament poate fi ținut la temperatura camerei sau pus înapoi în frigider, după cum este necesar. Înregistrați data când scoateți pentru prima oară pachetul din frigider trebuie consemnată pe cutia exterioară, în spațiul indicat. Dacă nu îl utilizați în decurs de 6 săptămâni de la data când a fost scos pentru prima oară din

frigider, aruncați medicamentul. Dacă data de expirare de pe eticheta seringii este depășită în această perioadă de 6 săptămâni de păstrare la temperatura camerei, nu utilizați seringa și aruncați-o.

Nu utilizați acest medicament dacă soluția este tulbure sau conține particule solide; aceasta trebuie să fie limpede și incoloră până la ușor gălbuie.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conține Waylivra

- Substanța activă este volanesorsen. Fiecare ml conține 200 mg volanesorsen sodic, echivalent cu 190 mg volanesorsen. Fiecare seringă preumplută cu doză unică conține volanesorsen 285 mg în 1,5 ml soluție.
- Celelalte componente sunt apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu și acid clorhidric (pentru a ajusta nivelul de aciditate, consultați punctul 2, paragraful „Sodiu”).

Cum arată Waylivra şi conţinutul ambalajului

Waylivra este furnizat într-o cutie de carton, ca seringă cu doză unică, cu ac și capac pentru ac, preumplută cu o soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie. Este umplută astfel încât să livreze 1,5 ml de soluție prin apăsarea completă a pistonului seringii.

Medicamentul este disponibil fie sub formă de cutie conținând 1 seringă preumplută, fie sub formă de ambalaj multiplu cu 4 (4 ambalaje a câte 1 cutie de carton) seringi preumplute.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă

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

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.
Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

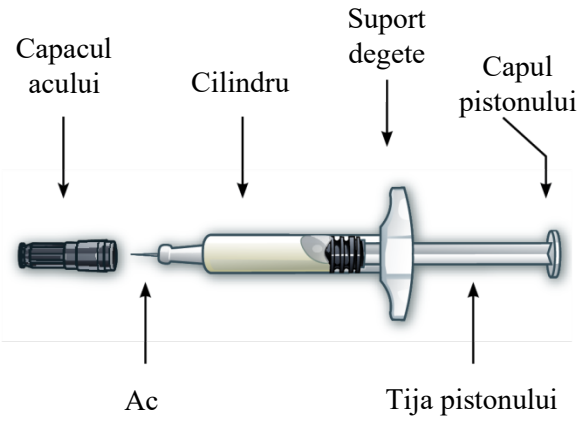
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu/.

Instrucţiuni de utilizare

Waylivra este o injecție care se administrează sub piele, cu o seringă preumplută, consumabilă, de unică folosință.

Nu utilizați Waylivra decât după ce înțelegeți bine procedura descrisă mai jos. Dacă aveți întrebări referitoare la modul de utilizare a Waylivra, vă rugăm să contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Componentele seringii preumplute



Pregătiți-vă pentru injectare

1. Spălați-vă pe mâini și adunați materialele

Spălaţi-vă bine pe mâini cu săpun (timp de cel puțin 3 minute), apoi uscaţi-le bine.
Puneți următoarele articole pe o suprafață curată, dreaptă, într-o zonă bine luminată (Figura A).

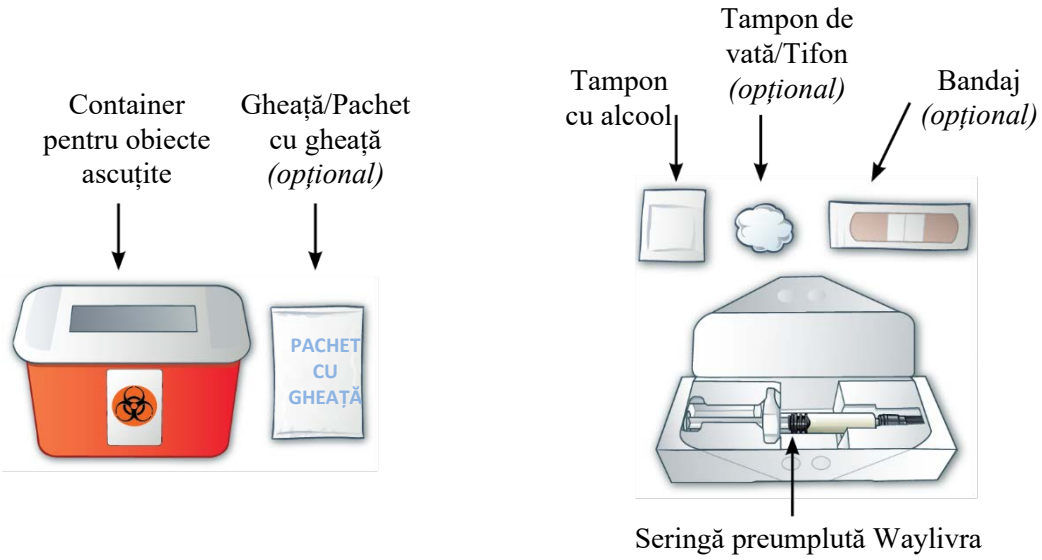


Figura A

2. Lăsați seringa să ajungă la temperatura camerei

Dacă seringa a stat în frigider, lăsați seringa preumplută să ajungă la temperatura camerei,

scoțând-o din frigider cu cel puțin 30 de minute înainte de a face injecția.

Injecția cu lichid rece poate cauza reacții la locul de injectare, precum durere, înroșire sau umflare.

Nu încălziți seringa în niciun alt fel, de exemplu folosind cuptorul cu microunde sau apa caldă.

Figura B

3. Verificați data de expirare

Verificaţi data de expirare înscrisă pe cutie.

Data de expirare de pe ambalaj se referă la durata de viață a medicamentului când este păstrat la frigider.

Data când scoateți pentru prima oară pachetul din frigider trebuie consemnată pe cutia exterioară, în spațiul indicat.

Nu utilizați Waylivra dacă data de expirare este depășită sau dacă acesta a fost păstrat timp de mai mult de 6 săptămâni la temperatura camerei. Apelați la medicul dumneavoastră sau la farmacist pentru a vă completa stocul.

4. Scoateți seringa și inspectați medicamentul

Deschideți cutia și scoateți seringa, apucând de cilindrul seringii, apoi trăgând-o direct în afară (Figura C).

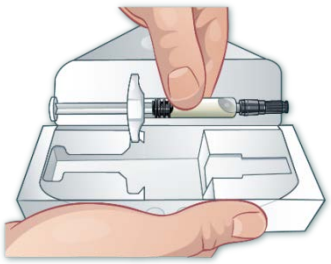


Figura C

Observați lichidul din seringă. Medicamentul trebuie să fie limpede și incolor până la ușor gălbui. Este normal să vedeți o bulă mare de aer (Figura D).

Nu încercați să eliminați bula de aer înainte de injectare. Injectarea soluției împreună cu bula de aer este inofensivă.

Nu utilizaţi seringa preumplută dacă lichidul este tulbure sau există particule plutind în el.

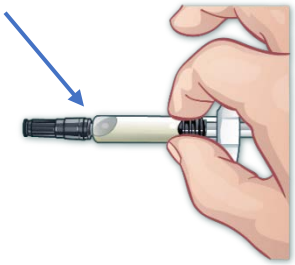


Figura D

5. Alegeți un loc pentru injecție

Pentru auto-injectare:

Stomac – Zona stomacului după cum este indicată, cu excepția a 5 centimetri în jurul buricului.

Coapse – Zona din față, de la mijloc, după cum este indicat (Figura E).

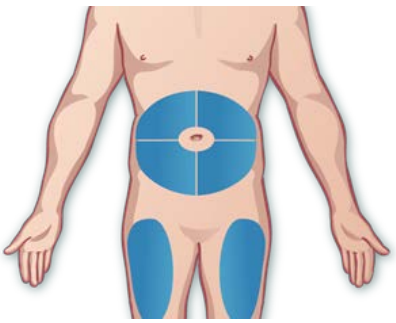


Figura E

Dacă administrați injecția altcuiva, în calitate de îngrijitor, în plus față de zonele menționate mai sus:

Brațe – Zona din spate a brațelor, după cum este indicat (Figura F).

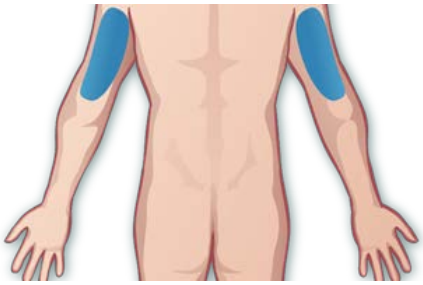


Figura F

Pentru toate injecțiile:

Alternați zona de injectare pentru fiecare injecție.

Evitați să faceți injecția, unde poate exista presiune sau frecat din cauza îmbrăcămintei pe zona de injectare.

Nu faceți injecția în zone cu tatuaje, nevi, cicatrici, semne din naștere, vânătăi, erupții cutanate sau în zone în care pielea este sensibilă, înroșită, întărită, deteriorată, arsă sau inflamată.

Dacă nu sunteți sigur de locul unde să faceți injecția, discutați cu furnizorul dumneavoastră de servicii medicale.

Injectarea

6. Pregătiți locul injectării

Curățați locul de injecție ales cu un tampon cu alcool (Figura G).

Figura G

---

7. Scoateţi capacul acului

Scoateţi capacul acului, ținând de cilindrul seringii, cu acul îndreptat în direcție opusă față de dumneavoastră și trăgând capacul direct în afară (Figura H).

Este posibil să vedeți o picătură de lichid la vârful seringii. Acest lucru este normal.

Nu țineți de tija pistonului sau de capul pistonului în timp ce scoateți capacul acului.

Nu utilizați seringa preumplută dacă acul pare să fie deteriorat.

Nu utilizați seringa preumplută dacă a fost scăpată pe jos cu capacul acului scos.

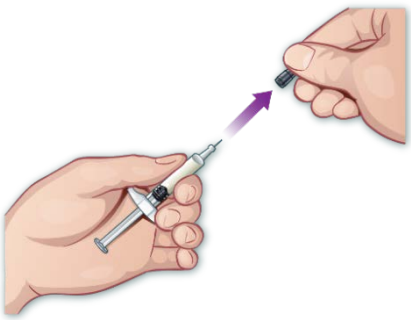


Figura H

8. Prindeți pielea

Cu mâna, prindeți pielea din jurul locului de injecție (Figura I).

Figura I

9. Introduceți acul

Introduceți acul în locul de injecție cu o mișcare scurtă și fermă, fără a atinge capul pistonului. Acul trebuie introdus sub un unghi de 45 de grade față de suprafața pielii (Figura J).

Figura J

10. Injectați Waylivra

Injectați lichidul ținând seringa cu degetul mare pe piston și **împingeți încet** pistonul în jos, până la capătul cursei, până când seringa se golește complet (Figurile K și L).

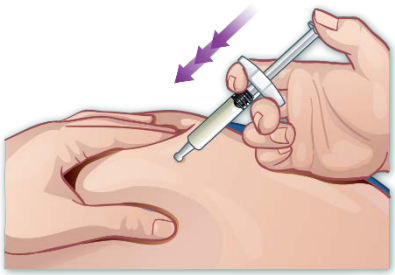


Figura K

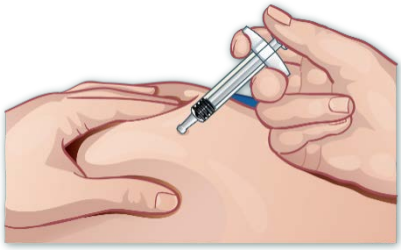


Figura L

11. Scoateți acul

Scoateți acul din locul de injecție trăgându-l afară sub același unghi sub care a fost introdus (Figura M).

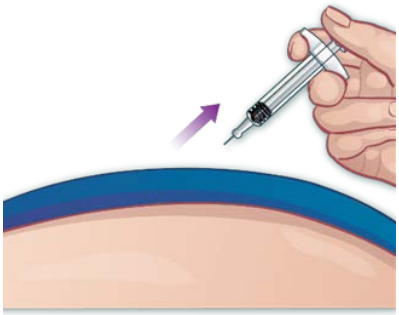


Figura M

După injecție

12. Eliminați seringa utilizată într-un container pentru obiecte ascuţite

Imediat după injecție, eliminați seringa utilizată conform instrucțiunilor date de profesionistul din domeniul sănătăţii, de obicei folosind un container pentru obiecte ascuţite (Figura N), urmând aceste etape.

Aruncați capacul acului după injecție.

Nu puneţi capacul la loc pe seringă.

Figura N

Dacă nu aveți un container pentru obiecte ascuţite, puteți utiliza un container de uz casnic, care:

- să fie fabricat din material plastic de anduranță
- să poată fi închis cu un capac bine strâns, rezistent la înțepături, care să nu permită ieșirea obiectelor ascuțite
- să stea drept și stabil în cursul utilizării
- să nu permită scurgeri
- să fie etichetat corespunzător pentru a avertiza în legătură cu deșeurile periculoase aflate în container

Când containerul pentru obiecte ascuţite este aproape plin, aplicați îndrumările valabile la nivelul comunității dumneavoastră pentru a elimina în mod corespunzător containerul cu obiecte ascuţite. Pot exista reglementări locale speciale referitoare la felul cum trebuie să eliminați acele și seringile folosite. Întrebați farmacistul sau accesați website-ul autorității sanitare locale (dacă este disponibil)

pentru mai multe detalii referitoare la modul cum să eliminați obiectele ascuțite în zona dumneavoastră.

Nu eliminați containerul pentru obiecte ascuţite la gunoiul menajer.

Nu reciclați containerul pentru obiecte ascuţite folosit.

Niciodată nu lăsați containerul pentru obiecte ascuţite la îndemâna copiilor și a animalelor de companie.

13. Tratați locul injecției

Dacă vedeți sânge la locul injecției, apăsați ușor locul cu un tampon de vată steril sau cu un tifon steril și bandajați, dacă este nevoie (Figura O).

Nu frecați locul după injecție.

Figura O

De asemenea, puteți aplica gheață pe locul injecției pentru a reduce durerea, înroșirea sau disconfortul (Figura P).

Figura P

Păstrare

Informații pentru păstrare

Când primiți Waylivra, seringile preumplute trebuie puse la păstrare în propriul ambalaj, la frigider (2 °C-8 °C).

Waylivra poate fi păstrată la temperatura camerei (8 °C-30 °C), în cutia exterioară pentru a fi protejat de lumină, timp de cel mult 6 săptămâni. În această perioadă de 6 săptămâni, acest medicament poate fi ținut la temperatura camerei sau pus înapoi în frigider.

Nu congelaţi seringa preumplută de Waylivra.

Nu scoateți medicamentul din ambalaj și nu scoateți capacul acului decât atunci când sunteți pregătit să faceți injecția.

Eliminați acest medicament imediat dacă nu este utilizat în decurs de 6 săptămâni de când a fost scos pentru prima oară din frigider. Pentru a fi sigur, consultați data pe care ați scris-o pe cutie.