

BILAG 1
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Waylivra 285 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder 200 mg volanesorsennatrium, svarende til 190 mg volanesorsen.

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder en enkeltdosis på 285 mg volanesorsen i 1,5 ml opløsning.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Klar, farveløs til let gullig opløsning med en pH på cirka 8 og en osmolalitet på 363-485 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Waylivra er indiceret i tillæg til diæt hos voksne patienter med genetisk bekræftet familiært chylomikronæmisyndrom (FCS) og høj risiko for pancreatitis, som har haft utilstrækkeligt respons på diæt og triglyceridsænkende behandling.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Behandlingen bør iværksættes af og holdes under opsyn af en læge med erfaring i behandling af patienter med FCS. Sekundære årsager til hypertriglyceridæmi (f.eks. dårligt kontrolleret diabetes, hypothyroidisme) skal udelukkes eller håndteres på passende vis, inden Waylivra iværksættes.

Den anbefalede startdosis er 285 mg i 1,5 ml injiceret subkutant én gang ugentligt i tre måneder. Doseringshyppigheden bør reduceres til 285 mg hver anden uge efter tre måneder.

Behandlingen bør dog seponeres hos patienter med en reduktion i serumtriglycerid < 25 % eller patienter, som ikke opnår serumtriglycerid på under 22,6 mmol/l efter tre måneders behandling med volanesorsen 285 mg ugentligt.

Hvis den tilsynsførende erfarne speciallæge vurderer, at responset med hensyn til reduktion i serumtriglycerid ikke er tilstrækkeligt efter seks måneders behandling med volanesorsen, samt hvis trombocytallet er i normalområdet, bør det overvejes at øge doseringshyppigheden til 285 mg ugentligt. Patienterne bør nedtitreres igen til 285 mg hver anden uge, hvis den højere dosis på 285 mg én gang ugentligt ikke giver en signifikant yderligere reduktion i triglycerid efter 9 måneder.

Patienterne bør instrueres i at tage injektionen på den samme ugedag i henhold til den af lægen anviste administrationshyppighed.

Hvis patienten glemmer en dosis og kommer i tanker om det inden for 48 timer, bør patienten rådgives til at tage den glemte dosis så hurtigt som muligt. Hvis patienten ikke kommer i tanker om det i løbet af 48 timer, skal den glemte dosis springes over, og den næste injektion skal tages som planlagt.

Trombocytmonitorering og dosisjusteringer

Trombocytallet bør måles inden behandlingsopstart. Hvis trombocytallet er under $140 \times 10^9/l$, bør der tages en anden måling ca. en uge senere for at revurdere. Hvis trombocytallet forbliver under $140 \times 10^9/l$ ved en anden måling, bør Waylivra ikke påbegyndes (se pkt. 4.3).

Efter opstart af behandlingen bør patienterne have kontrolleret deres trombocytaltal mindst hver anden uge, afhængigt af trombocytniveauet.

Behandlingen og monitoreringen bør tilpasses i henhold til laboratorieværdierne i tabel 1.

Hos patienter, der får behandlingen pauseret eller seponeret på grund af svær trombocytopeni, bør fordelene og risiciene ved at genoptage behandlingen, når trombocytallet $\geq 100 \times 10^9/l$, overvejes nøje. Hos patienter, der får behandlingen seponeret, bør der konsulteres en hæmatolog, inden behandlingen genoptages.

Tabel 1. Anbefalinger vedrørende behandling med Waylivra og monitorering

Trombocytaltal ($\times 10^9/l$)	Dosis (285 mg fyldt injektionssprøjte)	Monitoreringshyppighed
Normalt (≥ 140)	Startdosis: Ugentligt Efter tre måneder: Hver anden uge	Hver 2. uge
100-139	Hver 2. uge	Ugentligt
75-99	Pausér behandlingen i ≥ 4 uger, og genoptag den når trombocytaltal $\geq 100 \times 10^9/l$	Ugentligt
50-74 ^a	Pausér behandlingen i ≥ 4 uger, og genoptag den når trombocytaltal $\geq 100 \times 10^9/l$	Hver 2-3 dag
Mindre end 50 ^{a, b}	Seponer behandling Glykokortikoider anbefales.	Dagligt

^a Se pkt. 4.4 for anbefalinger vedrørende brug af trombocytthæmmende lægemidler/non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er)/antikoagulantia.

^b Konsultation med en hæmatolog er nødvendig for at genoverveje benefit/risk-forholdet ved eventuel yderligere behandling med volanesorsen.

Særlige populationer

Geriatrisk population

Det er ikke nødvendigt at justere startdosen hos ældre patienter. Der er begrænsede kliniske data vedrørende patienter over 65 år (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere startdosen hos patienter med mild til moderat nyreinsufficiens. Sikkerheden og virkningen hos patienter med svær nyreinsufficiens er endnu ikke klarlagt, og sådanne patienter bør overvåges nøje.

Nedsat leverfunktion

Dette lægemiddel er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Dette lægemiddel metaboliseres ikke via cytochrom P450-enzymssystemet i leveren, og derfor er det sandsynligvis ikke nødvendigt at justere dosen hos patienter med nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Dette lægemiddels sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Dette lægemiddel er udelukkende beregnet til subkutan brug. Det må ikke administreres intramuskulært eller intravenøst.

Hver fyldt injektionssprøjte er kun til engangsbrug.

Waylivra skal kontrolleres visuelt inden administration. Opløsningen skal være klar og farveløs til let gullig. Hvis opløsningen er uklar eller indeholder synlige partikler, må indholdet ikke injiceres, og lægemidlet skal returneres til apoteket.

Den første injektion, som patienten eller dennes plejeperson selv indgiver, skal gives under vejledning af en behørigt kvalificeret sundhedsperson. Patienten og/eller plejepersonen skal undervises i administration af dette lægemiddel i henhold til indlægssedlen.

Den fyldte injektionssprøjte skal opnå rumtemperatur inden indgivelsen. Den skal tages ud af køleskabet (2 ° til 8 °C) mindst 30 minutter inden brug. Der må ikke anvendes andre opvarmningsmetoder. Det er ikke noget problem, hvis der er en stor luftboble. Det må ikke forsøges at fjerne luftboblen.

Det er vigtigt, at der skiftes mellem forskellige injektionssteder. Injektionsstederne omfatter abdomen, øvre lårregion, ydersiden af overarmen. Ved injektion i overarmen bør injektionen administreres af en anden person. Det bør undgås at give injektionen i taljen eller andre steder, hvor patientens beklædning kan forårsage tryk eller gnidninger. Dette lægemiddel bør ikke injiceres i tatoveringer, skønhedspletter, modermærker, blå mærker, udslæt eller områder, hvor huden er øm, rød, hård, skrammet, skadet, forbrændt eller betændt.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kronisk eller uforklarlig trombocytopeni. Der bør ikke startes behandling hos patienter med trombocytopeni (trombocytal < 140 x 10⁹/l).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Trombocytopeni

Waylivra er ofte forbundet med fald i trombocytaltallet hos patienter med FCS, hvilket kan resultere i trombocytopeni (se pkt. 4.8). Patienter med lav legemsvægt (under 70 kg) kan have større tendens til trombocytopeni under behandlingen med dette lægemiddel. Det er vigtigt, at FCS-patienter monitoreres nøje for trombocytopeni under behandlingen med dette lægemiddel (se pkt. 4.2). De anbefalede monitoreringshyppigheder og dosisjusteringer er anført i tabel 1 (se pkt. 4.2).

Ved trombocyt niveauer < 75 x 10⁹/l bør det overvejes at seponere trombocyt hæmmende lægemidler/NSAID'er/antikoagulantia. Behandling med sådanne lægemidler skal seponeres ved trombocyt niveauer < 50 x 10⁹/l (se pkt. 4.5).

Patienterne bør instrueres i, at de skal kontakte lægen med det samme, hvis de får tegn på blødning, herunder petekier, spontane blå mærker, subkonjunktival blødning eller anden usædvanlig blødning (herunder næseblødning, blødning fra tandkødet, blodig afføring eller usædvanligt kraftig menstruationsblødning), nakkestivhed, atypisk svær hovedpine eller langvarig blødning.

LDL-C-niveauer

LDL-C-niveauet kan stige under behandlingen med Waylivra, men det forbliver som regel inden for normalområdet.

Nyretoksicitet

Der er set nyretoksicitet efter administration af volanesorsen og andre subkutan og intravenøst administrerede antisense-oligonukleotider. Det anbefales at monitorere for tegn på nefrotoksicitet ved rutinemæssigt at teste urinen med en urinstix hvert kvartal. I tilfælde af et positivt resultat, bør der foretages en bredere undersøgelse af nyrefunktionen, herunder serumkreatinin og en 24-timers indsamling for at kvantificere proteinuri og vurdere kreatininclearance. Behandlingen bør seponeres, hvis der registreres proteinuri ≥ 500 mg/24 timer, eller der registreres en stigning i serumkreatinin $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 $\mu\text{mol/l}$), som er $>$ ULN, eller hvis kreatininclearance estimeret med CKD-EPI-ligningen er ≤ 30 ml/min/1,73m². Behandlingen bør ligeledes seponeres i tilfælde af alle kliniske symptomer eller tegn på nedsat nyrefunktion, mens der afventes resultat på tidligere bekræftende undersøgelser.

Hepatotoksicitet

Der er set øgede leverenzymet efter administration af andre subkutan eller intravenøst administrerede antisense-oligonukleotider. Det anbefales at monitorere for tegn på hepatotoksicitet gennem vurdering af leverenzymet og bilirubin i serum hvert kvartal. Behandlingen bør seponeres, hvis der er en enkelt stigning i ALAT eller ASAT > 8 x ULN eller en stigning > 5 x ULN, som varer ved i ≥ 2 uger, eller mindre stigninger i ALAT eller ASAT, som er forbundet med en total bilirubin > 2 x ULN eller en INR-værdi $> 1,5$. Behandlingen bør også seponeres i tilfælde af alle kliniske symptomer eller tegn på nedsat leverfunktion eller hepatitis.

Immunogenicitet og inflammation

Der er ikke set tegn på en ændret sikkerhedsprofil eller klinisk respons i forbindelse med tilstedeværelsen af antistoffer mod lægemidler. Hvis der er mistanke om dannelse af antistoffer mod lægemidler med en klinisk signifikant virkning, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen kontaktes for at drøfte antistoftest.

Monitorering af inflammation bør vurderes ved vurdering af erythrocytsænkningshastigheden (ESR) hvert kvartal.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis på 285 mg, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført kliniske interaktionsstudier.

Der forventes ingen klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner mellem volanesorsen og cytochrom P450 (CYP)-enzymsubstrater, -induktorer eller -hæmmere eller lægemiddeltransportører. Det vides ikke, om volanesorsen-forårsagede fald i triglycerider og den deraf følgende potentielle inflammationshæmning fører til normalisering af ekspressionen af CYP-enzymet.

I kliniske studier er dette lægemiddel blevet anvendt i kombination med fibrater og fiskeolier uden nogen indvirkning på lægemidlets farmakodynamik eller farmakokinetik. Der blev ikke indberettet nogen bivirkninger, der var relateret til lægemiddelinteraktioner, i det kliniske program; dette er imidlertid baseret på begrænsede data.

Virningen af samtidig administration af dette lægemiddel og alkohol eller lægemidler, der kan forårsage hepatotoksicitet (f.eks. paracetamol) kendes ikke. Hvis der opstår tegn og symptomer på hepatotoksicitet, bør behandlingen med det hepatotoksiske lægemiddel seponeres.

Antitrombosemidler og lægemidler, der kan reducere trombocytallet

Det vides ikke, om risikoen for blødning stiger ved samtidig brug af volanesorsen og antitrombosemidler eller lægemidler, der kan reducere trombocytallet eller påvirke trombocytfunktionen. Det bør overvejes at seponere trombothæmmende lægemidler/NSAID'er/antikoagulantia ved trombocyt niveauer $< 75 \times 10^9/l$, og behandlingen med disse lægemidler bør stoppes ved trombocyt niveauer $< 50 \times 10^9/l$ (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om dette lægemiddels indvirkning på fertiliteten hos mennesker. Volanesorsen påvirkede ikke fertiliteten hos mus.

Graviditet

Der er ingen data om anvendelse af volanesorsen til gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Som forholdsregel er det at foretrække at undgå brug af dette lægemiddel i graviditeten.

Amning

I prækliniske studier var niveauet af volanesorsen i mælken hos diegivende mus meget lavt. Tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist, at volanesorsen udskilles i meget små mængder i mælken (se pkt. 5.3). På grund af den ringe orale biotilgængelighed af dette lægemiddel anses det for usandsynligt, at disse lave mælkekonzentrationer skulle resultere i systemisk eksponering ved amning.

Det er ukendt, om volanesorsen eller dets metabolitter udskilles i human mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med volanesorsen seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Volanesorsen påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier med FCS-patienter var de hyppigst indberettede bivirkninger under behandlingen nedsat trombocytaltal, som forekom hos 29 % af patienterne, trombocytopeni, som forekom hos 21 % af patienterne (se pkt. 4.4), og reaktioner på injektionsstedet, som forekom hos 82 % af patienterne i pivotalstudierne.

Bivirkningstabel

Tabel 2 viser bivirkningerne i de fase 3-studier, hvor patienterne med FCS fik volanesorsen subkutant.

Bivirkningshyppighederne er defineret som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 2: Oversigt over bivirkninger i kliniske studier med FCS-patienter (N=87)

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig
Blod og lymfesystem	Trombocytopeni	Leukopeni Lymfopeni Eosinofili Idiopatisk trombocytopenisk purpura Spontan hæmatom
Immunsystemet		Immuniseringsreaktion Overfølsomhed Serumsygdomslignende reaktion
Metabolisme og ernæring		Diabetes mellitus
Psykiske forstyrrelser		Insomni
Nervesystemet	Hovedpine	Synkope Hypæstesi Nærsynkope Retinal migræne Svimmelhed Tremor
Øjne		Konjunktival blødning Sløret syn
Vaskulære sygdomme		Hypertension Blødning Hæmatom Hedeture
Luftveje, thorax og mediastinum		Dyspnø Faryngealt ødem Pibende vejrtrækning Epistaxis Hoste Tilstoppet næse
Mave-tarm-kanalen		Kvalme Diarré Opkastning Udspiling af maven Mavesmerter Mundtørhed Gingival blødning Blødning i munden Spytkirtelforstørrelse Dyspepsi Gingival hævelse
Hud og subkutane væv		Erythem Pruritus Udslæt Urticaria Hyperhidrose Pettekier Ekkymose Nattesved Papler Hudhypertrofi Ansigtshævelse
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi	Artralgi Ekstremitetssmerter Arthritis

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig
		Muskuloskeletale smerter Rygsmerte Nakkesmerter Smerter i kæben Muskelspasmer Ledstivhed Myositis Perifer arthritis
Nyrer og urinveje		Hæmaturi Proteinuri
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Erytem på injektionsstedet Smerter på injektionsstedet Hævelse på injektionsstedet Misfarvning på injektionsstedet Induration på injektionsstedet Pruritus på injektionsstedet Blå mærker på injektionsstedet Kulderystelser Ødem på injektionsstedet	Hæmatom på injektionsstedet Asteni Fatigue Reaktion på injektionsstedet Pyreksi Hypæstesi på injektionsstedet Blødning på injektionsstedet Varme på injektionsstedet Tørhed på injektionsstedet Blegthed på injektionsstedet Urticaria på injektionsstedet Blærer på injektionsstedet Utilpashed Varmefølelse Influenzalignende sygdom Ubehag på injektionsstedet Inflammation på injektionsstedet Fortykkelse på injektionsstedet Ødem Smerter Paræstesi på injektionsstedet Sår på injektionsstedet Papler på injektionsstedet Udslæt på injektionsstedet Ikke-kardielle brystsmerte Blødning på karpunkturstedet
Undersøgelser	Nedsat trombocytal	Nedsat hæmoglobin Nedsat antal hvide blodlegemer Øget blodkreatinin Øget karbamid i blodet Nedsat renal kreatininclearance Øgede leverenzymmer Øget international normaliseret ratio Øgede transaminaser
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Kontusion

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Trombocytopeni

I det pivotale fase 3-studie med FCS-patienter (APPROACH-studiet) blev der set bekræftede fald i trombocytaltallet til under normalen ($140 \times 10^9/l$) hos 75 % af de FCS-patienter, der blev behandlet med volanesorsen, og hos 24 % af placebopatienterne; bekræftede fald til under $100 \times 10^9/l$ blev set hos 47 % af de patienter, der blev behandlet med volanesorsen, men ikke hos nogen af placebopatienterne. I

APPROACH var der 5 patienter, der fik seponeret behandlingen på grund af trombocytniveauet, og heraf var der 2 patienter med trombocytaltal $< 25 \times 10^9/l$ og 3 med trombocytaltal mellem $50 \times 10^9/l$ og $75 \times 10^9/l$. Det blev desuden rapporteret i studiet, at nedsat trombocytaltal blev indberettet for 11 (33 %) patienter *versus* 1 (3 %), og at trombocytopeni blev indberettet for 4 (12 %) patienter *versus* ingen hos deltagere behandlet med henholdsvis volanesorsen og placebo.

I studieforlængelsen med åben behandling (CS7) blev der observeret bekræftede fald i trombocytaltal til under det normale ($140 \times 10^9/l$) hos 52 (79 %) patienter samlet set, inklusive 37 (74 %) patienter i den behandlingsnaive gruppe. Bekræftede fald til under $100 \times 10^9/l$ blev observeret hos 33 (50 %) patienter samlet set, inklusive 24 (48 %) behandlingsnaive patienter. I studieforlængelsen med åben behandling ophørte 11 patienter på grund af trombocytopeni og trombocyt-relaterede hændelser. Ingen af disse patienter havde nogen større blødningshændelser, og alle genvandt normale trombocytaltal efter seponering af lægemidlet og administration af glukokortikosteroider, hvor dette var indiceret. I studieforlængelsen med åben behandling blev der indberettet fald i trombocytaltal hos 16 (24 %) patienter og trombocytopeni hos 14 (21 %) patienter.

Fra de poolede data fra APPROACH-studiet og CS7-studiet blev der rapporteret fald i trombocytaltal hos 25 (29 %) patienter og trombocytopeni hos 18 (21 %) patienter.

Immunogenicitet

I de kliniske fase 3-studier (CS16 og APPROACH) blev hhv. 16 % og 33 % af de volanesorsen-behandlede patienter testet positive for antistoffer mod lægemidlet i løbet af behandlingen på hhv. 6 måneder og 12 måneder. Der var ingen evidens for, at forekomst af antistoffer mod lægemidlet var forbundet med ændringer i sikkerhedsprofilen eller det kliniske; dette er imidlertid baseret på begrænsede langtidsdata (se pkt. 4.4).

Reaktioner på injektionsstedet

Reaktioner på injektionsstedet, der var defineret som enhver lokal kutan reaktion på injektionsstedet, der varede i mere end 2 dage, forekom hos 79 % af de volanesorsen-behandlede patienter i APPROACH-studiet og 81 % af patienterne i den åbne forlængelse (CS7). Reaktioner på injektionsstedet forekom hos 80 % af de volanesorsen-behandlede patienter på tværs af begge studier. Disse lokale reaktioner var oftest milde og bestod typisk af 1 eller flere af følgende symptomer: erythem, smerter, pruritus eller lokal hævelse. Reaktioner på injektionsstedet forekom ikke med alle injektioner og resulterede i seponering hos 1 patient i APPROACH-studiet og 1 patient i den åbne forlængelse (CS7).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen klinisk erfaring med overdosering af dette lægemiddel. I tilfælde af overdosering bør patienten holdes under tæt observation og have understøttende behandling efter behov. Symptomerne på overdosering forventes at være begrænset til konstitutionelle symptomer og reaktioner på injektionsstedet.

Hæmodialyse har sandsynligvis ingen gavnlig virkning, eftersom volanesorsen fordeles hurtigt til cellerne.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: lipidmodificerende midler, andre lipidmodificerende midler, ATC-kode: C10AX18

Virkningsmekanisme

Volanesorsen er et antisense-oligonukleotid, der er designet til at hæmme dannelsen af apoC-III, som er et protein, der regulerer både triglyceridmetabolismen og den hepatiske clearance af chylomikroner og andre triglycerid-rige lipoproteiner. Volanesorsens selektive binding til apoC-III-messenger-ribonukleinsyre (mRNA) inden for den ikke-translaterede region 3' ved baseposition 489-508 forårsager nedbrydning af mRNA. Denne binding forhindrer translation af protein apoC-III, hvilket ophæver hæmningen af triglycerid-clearancen og muliggør metabolisme via en LPL-uafhængig vej.

Farmakodynamisk virkning

Waylivras indvirkning på lipidparametre

I det kliniske fase 3-studie APPROACH med FCS-patienter reducerede Waylivra fastende triglycerider, totalcholesterol, ikke-HDL-cholesterol, apoC-III, apoB-48 og chylomikrontriglycerider og øgede LDL-C, HDL-C og apoB (se tabel 3).

Tabel 3: Gennemsnitlige lipidparametre ved baseline og procentvis ændring i lipidparametrene fra baseline til måned 3

Lipidparameter (g/l for apoC-III, apoB, apoB-48; mmol/l for kolesterol, triglycerider)	Placebo (N=33)		Volanesorsen 285 mg (N=33)	
	Baseline	Ændring i %	Baseline	Ændring i %
Triglycerider	24,3	+24 %	25,6	-72 %
Totalcholesterol	7,3	+13 %	7,6	-39 %
LDL-C	0,72	+7 %	0,73	+139 %
HDL-C	0,43	+5 %	0,44	+45 %
ikke-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 %
Chylomikrontriglycerider	20	+38 %	22	-77 %

Kardiel elektrofysiologi

Ved en lægemiddelkoncentration, der var 4,1 gange højere end den maksimale plasmakoncentration af lægemidlet (C_{max}) ved den maksimale anbefalede dosis (subkutan injektion på 285 mg), forlængede volanesorsen ikke det hjertefrekvenskorrigerede QT-interval (QTc-intervallet).

Klinisk virkning og sikkerhed

APPROACH-studiet med FCS-patienter

APPROACH-studiet er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk multicenterstudie af 52 ugers varighed med 66 FCS-patienter til vurdering af subkutan injektion af 285 mg volanesorsen (33 behandlet med volanesorsen, 33 med placebo). Hovedinklusionskriteriet var en FCS-diagnose (hyperlipoproteinæmi af type 1) i kombination med chylomikronæmi i anamnesen påvist ved dokumenteret lactescerende serum eller dokumenteret fastende TG-måling ≥ 880 mg/dl.

FCS-diagnosen krævede dokumentation for mindst en af følgende tilstande:

- Bekræftet homozygot, sammensat heterozygot eller dobbelt heterozygot for kendte funktionstabsmutationer i type 1-forårsagende gener (såsom LPL, APOC2, GPIHBP1 eller LMF1)
- LPL-aktivitet i plasma efter heparin ≤ 20 % af normalen.

Patienter, som havde fået Glybera inden for 2 år før screening, var ekskluderet fra studiet.

Nitten ud af de 33 patienter i volanesorsengruppen fuldførte 12 måneders studiebehandling. Tretten af disse patienter fik doseringen justeret/pauseret i løbet af studiet. Ud af de tretten patienter fik 5 patienter

pauseret doseringen, 5 patienter fik doseringen justeret, og 3 patienter fik både doseringen pauseret og justeret.

Gennemsnitsalderen var 46 år (interval 20-75 år; 5 patienter \geq 65 år); 45 % var mænd; 80 % var hvide, 17 % var asiater og 3 % var af andre racer. Gennemsnits-BMI var 25 kg/m². Der blev rapporteret om dokumenteret akut pancreatitis i anamnesen hos 76 % af patienterne og om diabetes i anamnesen hos 15 % af patienterne; 21 % af patienterne havde registreret retinal lipæmi i anamnesen, og 23 % af patienterne havde registrerede eruptive xantomer i anamnesen. Gennemsnitsalderen ved diagnosticeringen var 27 år, og 23 % udviste mangel på en kendt FCS-genmutation.

Ved inklusionen i studiet var 55 % af patienterne i lipidsænkende behandling (48 % med fibrater, 29 % med fiskeolier, 20 % med HMG-CoA-reduktasehæmmere), 27 % fik smertelindrende lægemidler, 20 % fik trombocyttaggregationshæmmere, og 14 % fik kosttilskud. De lipidsænkende baggrundsbehandlinger forblev konstante i hele studiet. Det var ikke tilladt for patienterne at modtage plasmaferese i de sidste fire uger inden screeningen eller i løbet af studiet; 11 % af patienterne havde fået tidligere genterapi for lipoproteinlipasemangel (dvs. alipogentiparvovec), gennemsnitligt 8 år inden studiestarten. Efter en 6-ugers indkøringsperiode med diæt var det gennemsnitlige fastende triglyceridniveau ved baseline 2.209 mg/dl (25,0 mmol/l). Patienternes efterlevelse af diæten og alkoholbegrænsningen blev styrket ved hjælp af regelmæssige rådgivningssessioner i løbet af studiet.

Waylivra medførte en statistisk signifikant reduktion i triglyceridniveauet i forhold til placebo, hvad angik det primære effektendemål, som var defineret som den procentvise ændring i fastende triglycerider fra baseline til måned 3, og en lavere forekomst af pancreatitis i behandlingsperioden på 52 uger i en post hoc-analyse (tabel 4).

Ved det primære effektendepunkt var behandlingsforskellen mellem volanesorsen og placebo, hvad angik den procentvise ændring i gennemsnitligt fastende triglyceridniveau, -94 % (95 % CI: -122 % -67 %; $p < 0,0001$) med et fald på -77 % i forhold til baseline (95 % CI: -97, -56) hos de patienter, der fik volanesorsen, og en stigning på 18 % i forhold til baseline (95 % CI: -4, 39) hos de patienter, der fik placebo (tabel 4).

Tabel 4: Gennemsnitlig ændring i fastende triglycerider fra baseline ved måned 3 i det placebokontrollerede fase 3-studie med FCS-patienter (APPROACH)

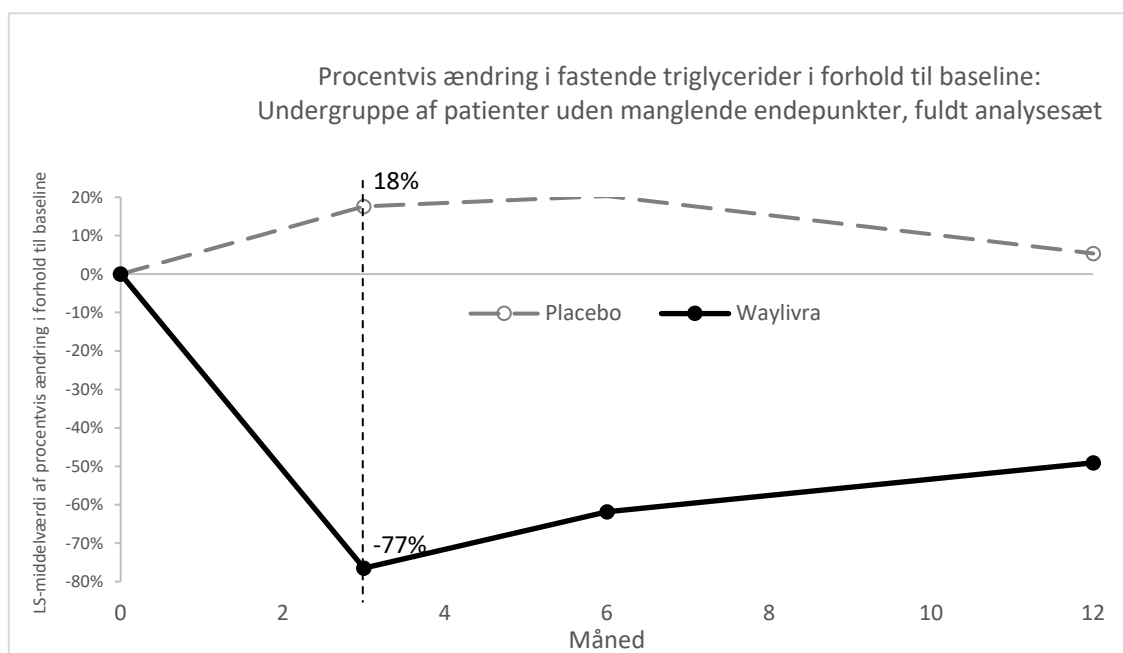
	Placebo (N=33)	Volanesorsen 285 mg (N = 33)	Relativ forskel i ændring vs. placebo
LS-middelværdi af procentvis ændring (95 % CI)	+18 % (-4; 39)	-77 % (-97; -56)	-94 %* (-122; -67)
LS-middelværdi af absolut ændring (95 % CI) mg/dl eller mmol/l	+92 (-301; +486) mg/dl +1 (-3; +5) mmol/l	-1.712 (-2.094; -1.330) mg/dl -19 (-24; -15) mmol/l	-1.804 (-2.306; -1.302) mg/dl -20 (-26; -15) mmol/l

*p-værdi < 0,0001 (primært effektendepunkt)

Forskel = LS-middelværdi af [volanesorsen %-vis ændring – placebo %-vis ændring] (ANCOVA-model)

Reduktionen indtrådte hurtigt med separation fra placebo allerede efter 4 uger og maksimalt respons efter 12 uger, og der blev opretholdt klinisk og statistisk signifikant triglyceridreduktion over 52 uger (figur 1). Den gennemsnitlige procentvise ændring i fastende triglycerider var signifikant forskellig i volanesorsen- og placeboarmen efter 3, 6 og 12 måneder; volanesorsenarmen omfattede patienter, som ikke fuldførte doseringen, men som vendte tilbage til vurderinger i løbet af studiet af 52 ugers varighed. Der var ingen signifikante forskelle i behandlingsvirkningen på tværs af stratifikationsfaktorerne, som bestod af tilstedeværelse af eller mangel på samtidige omega-3-fedtsyrer eller fibrater.

Figur 1: LS-middelværdi af procentvis ændring i fastende triglycerider i fase 3-studiet med FCS-patienter (APPROACH)



Viser LS-middelværdien af den procentvise ændring i fastende triglycerider i forhold til baseline baseret på de observerede data.

Forskel = LS-middelværdi af [volanesorsen %-vis ændring – placebo %-vis ændring] (ANCOVA-model)

P-værdi fra ANCOVA-model < 0,0001 ved måned 3 (primært effektendepunkt), måned 6 og måned 12.

Yderligere effektresultater vedrørende triglyceridændringer er angivet i tabel 5. De fleste af de patienter, der fik volanesorsen, oplevede en klinisk signifikant reduktion i triglycerider.

Tabel 5: Yderligere resultater vedrørende triglyceridændringer i APPROACH-studiet (primært endepunkt ved måned 3)

Parameter ved måned 3 ^a	Placebo (N=31)	Volanesorsen 285 mg (N=30)
Procentdel af patienter ^b med fastende plasmatriglycerider < 750 mg/dl (8,5 mmol/l)*	10 %	77 %
Procentdel af patienter ^c med ≥ 40 % reduktion i fastende triglycerider**	9 %	88 %

^a Endepunktet ved måned 3 var defineret som gennemsnittet af fastende vurderinger ved uge 12 (dag 78) og uge 13 (dag 85). Hvis patienten ikke kom til et af besøgene, blev det andet besøg anvendt som endepunkt.

^b Nævneren for procentberegningen var det totale antal patienter i FAS med fastende triglycerider ved baseline ≥ 750 mg/dl (eller 8,5 mmol/l) i hver behandlingsgruppe.

^c Nævneren for procentberegningen var det totale antal patienter i hver behandlingsgruppe.

* p-værdi = 0,0001

**p-værdi < 0,0001

P-værdier fra en logistisk regressionsmodel med behandling, forekomst af pancreatitis og forekomst af samtidige omega-3-fedtsyrer og/eller fibrater som faktorer og logaritme-transformerede fastende triglycerider ved baseline som kovariat.

I APPROACH-studiet var der en numerisk lavere forekomst af pancreatitis hos de patienter, der blev behandlet med volanesorsen, end hos de patienter, der fik placebo (3 patienter 4 hændelser i 33 placebo-patienter vs. 1 patient 1 hændelse i 33 volanesorsenpatienter).

En analyse af patienterne med tilbagevendende pancreatitis i anamnesen (≥ 2 hændelser i de sidste 5 år inden studiedag 1) viste en signifikant reduktion i pancreatitisanfald hos de patienter, der blev behandlet

med volanesorsen, i forhold til de patienter, der fik placebo (p=0,0242). Ud af de 7 patienter i volanesorsengruppen, der tilsammen havde 24 pancreatitisanfald i de sidste 5 år inden studiet, oplevede ingen af patienterne et pancreatitisanfald i løbet af behandlingsperioden på 52 uger. Ud af de 4 patienter i placebogruppen, der tilsammen havde 17 pancreatitisanfald i de sidste 5 år inden studiet, oplevede 3 patienter 4 pancreatitisanfald i løbet af behandlingsperioden på 52 uger.

Studieforlængelse med åben behandling af FCS-patienter

CS7 er et fase 3-forlængelsesstudie med åben behandling på flere centre, der er designet til at evaluere sikkerheden og virkningen af dosering og forlænget dosering af volanesorsen hos FCS-patienter. Alle de patienter, der blev inkluderet, havde enten deltaget i APPROACH-studiet eller i CS16-studiet eller var nye FCS-patienter, der havde fuldført kvalifikationsvurderingerne, inden de kunne få 285 mg volanesorsen én gang om ugen eller ved en reduceret hyppighed som følge af fastlagte sikkerheds- eller tolerabilitshensyn i deres indeksstudie. I alt 68 patienter er blevet behandlet i dette studie, herunder 51 behandlingsnaive patienter, 14 patienter, der havde fået volanesorsen i studie CS6, og 3 patienter, der havde fået volanesorsen i studie CS16. Halvtreds patienter har haft en doseringspause, 45 har fået en dosisjustering, og 41 har både haft en doseringspause og fået en dosisjustering.

Data fra studie CS7 er angivet i tabel 6. Den procentvise ændring i fastende TG fra baseline i indeksstudiet til måned 3 med åben behandling var henholdsvis -49,2 % og -64,9 % hos APPROACH- og CS16-volanesorsenpatienterne. Den procentvise ændring i fastende TG fra baseline i indeksstudiet til måned 6, måned 12 og måned 24 med åben behandling var hhv. -54,8 %, -35,1 % og -50,2 % hos APPROACH-volanesorsenpatienterne.

Tabel 6: Oversigt over fastende triglycerider (middel (SD, SEM), mg/dl) over tid i studie CS7 (N=68)

Tidspunkt	Behandlingsnaiv gruppe (Baseline i studie med åben behandling ^a , N=51)			APPROACH-volanesorsen (Baseline i indeksstudie ^a , N=14)			CS16-volanesorsen (Baseline i indeksstudie ^a , N=3)		
	n	Observeret værdi	%-vis ændring fra baseline	n	Observeret værdi	%-vis ændring fra baseline	n	Observeret værdi	%-vis ændring fra baseline
Baseline ^a	51	2.341 (1.193, 167)	-	14	2.641 (1.228, 328)	-	3	2.288 (1.524, 880)	-
Måned 3	47	804 (564, 82)	-59,8 (37,0; 5,4)	14	1.266 (812, 217)	-49,2 (34,8; 9,3)	3	855 (651, 376)	-64,9 (9,1; 5,3)
Måned 6	49	1.032 (695, 99)	-45,5 (42,9; 6,1)	13	1.248 (927, 257)	-54,8 (23,8; 6,6)	3	1.215 (610, 352)	-43,0 (19,7; 11,4)
Måned 12	45	1.332 (962, 143)	-36,3 (44,2; 6,6)	12	1.670 (1.198, 346)	-35,1 (45,6; 13,2)	3	1.351 (929, 536)	-41,6 (36,3; 21,0)
Måned 15	34	1.328 (976, 167)	-35,6 (48,1; 8,2)	10	1.886 (1.219, 386)	-26,5 (57,4; 18,1)	2	1.422 (190, 135)	3,4 (23,3; 16,5)
Måned 18	27	1.367 (938, 181)	-37,5 (45,6; 8,8)	7	1.713 (1.122, 424)	-38,4 (32,2; 12,2)	2	1.170 (843, 596)	-24,0 (31,9; 22,6)
Måned 24	21	1.331 (873, 190)	-40,5 (47,4; 10,3)	5	1.826 (1.743, 780)	-50,2 (32,2; 14,4)	2	1.198 (1.177, 832)	-26,3 (56,0; 39,6)

^a Baselineværdierne for den behandlingsnaive gruppe blev taget fra studie CS7 med åben behandling, og baseline for APPROACH-volanesorsen- og CS16-volanesorsengrupperne blev taget fra de respektive indeksstudier.

Geriatrisk population

De kliniske studier omfattede 4 FCS-patienter på 65 år, der blev behandlet med volanesorsen i randomiserede kontrolstudier (fase II-studie CS2, 1 patient; APPROACH 3 patienter), og 6 patienter på 65 år og derover i forlængelsesstudiet med åben behandling (CS7). Der blev ikke set nogen overordnede forskelle i sikkerheden eller virkningen mellem disse patienter og yngre patienter; der er imidlertid begrænsede data i denne subpopulation.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med volanesorsen i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af familiært chylomikronæmisyndrom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter subkutan injektion nås den maksimale plasmakoncentration af volanesorsen typisk i løbet af 2 til 4 timer. Den absolutte biotilgængelighed af volanesorsen efter en enkelt subkutan administration er cirka 80 % (højest sandsynligt højere, idet der blev anvendt AUC fra time 0 til 24, og volanesorsen har en halveringstid >2 uger).

Efter en dosis på 285 mg én gang om ugen hos FCS-patienter er den estimerede geometriske middelværdi (variationskoefficient i % af geometrisk middelværdi) for C_{\max} ved steady state 8,92 µg/ml (35 %), AUC_{0-168h} er 136 µg*t/ml (38 %), og C_{trough} er 127 ng/ml (58 %) hos patienter, der forbliver negative for antistoffer mod lægemidlet. Et alternativt doseringsregime med 285 mg volanesorsen hver anden uge resulterer i et $C_{\text{trough,ss}}$ på cirka 58,0 ng/ml med C_{\max} og AUC af samme størrelsesorden som ved dosering én gang om ugen.

Fordeling

Volanesorsen blev fordelt hurtigt og bredt til vævene efter subkutan eller intravenøs administration hos alle undersøgte arter. Det estimerede distributionsvolumen ved steady state (V_{ss}) hos FCS-patienter er 330 l. Volanesorsen har en høj plasmaproteinbindingsgrad hos mennesker (> 98 %), og bindingen er koncentrationsafhængig.

In vitro-studier viser, at volanesorsen hverken er et substrat for eller en hæmmer af P-glycoprotein (P-gp), brystcancerresistent protein (BCRP), organiske aniontransporterende polypeptider (OATP1B1, OATP1B3), galtesaltseksporthpumpen (BSEP), organiske kationtransportører (OCT1, OCT2) eller organiske aniontransportører (OAT1, OAT3).

Biotransformation

Volanesorsen er ikke et substrat for CYP-metabolisme, og det metaboliseres i væv via endonukleaser til kortere oligonukleotider, som så er substrater for yderligere metabolisme via exonukleaser. Uomdannet volanesorsen er det dominerende cirkulerende stof.

In vitro-studier viser, at volanesorsen ikke hæmmer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4 og ikke inducerer CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

Elimination

Eliminationen sker både via metabolisme i vævene og udskillelse i urinen. Genfindelsen af moderstoffet i urinen var begrænset hos mennesker, idet < 3 % af den administrerede subkutane dosis blev genfundet i løbet af 24 timer efter dosering. Moderstoffet og kædeafkortede 5- til 7-mer-metabolitter udgjorde henholdsvis cirka 26 % og 55 % af de oligonukleotider, der blev genfundet i urinen. Efter subkutan administration er den terminale eliminationshalveringstid cirka 2 til 5 uger.

Hos dyr var eliminationen af volanesorsen langsom og skete primært via udskillelse i urinen, hvilket afspejler hurtig plasmaclearance, primært til vævene. Både volanesorsen og de kortere oligonukleotidmetabolitter (primært 7-mer-metabolitter (genereret fra enten 3'-deletioner eller 5'-deletioner)) blev identificeret i human urin.

Linearitet/non-linearitet

Farmakokinetikken af volanesorsen efter enkelt og gentagen dosering hos raske frivillige og patienter med hypertriglyceridæmi har vist, at C_{\max} af volanesorsen er dosisproportionel i dosisområdet 100 til 400 mg, og at AUC er lidt mere end dosisproportionelt i samme dosisområde. Steady state blev nået cirka 3 måneder efter opstart af volanesorsen. Der blev set akkumulation i C_{trough} (7- til 14-foldig) og lille eller ingen stigning i C_{\max} eller AUC efter ugentlig subkutan administration af en dosis på 200 til 400 mg. Der blev set en vis akkumulation i AUC og C_{\max} for doser på 50 til 100 mg. Eftersom den administrerede dosis vil være 285 mg hver anden uge eller 142,5 mg hver uge, forventes der en lille stigning i C_{\max} eller AUC ved gentagen dosering i klinisk praksis.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

En populationsfarmakokinetisk analyse tyder på, at mild og moderat nyreinsufficiens ikke har nogen klinisk relevant indvirkning på den systemiske eksponering for volanesorsen. Der foreligger ingen data fra patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Volanesorsens farmakokinetik hos patienter med nedsat leverfunktion er ikke klarlagt.

Alder, køn, vægt og race

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse har alder, legemsvægt, køn eller race ingen klinisk relevant indvirkning på eksponeringen for volanesorsen. Der foreligger begrænsede data fra personer > 75 år.

Dannelse af antistoffer mod volanesorsen med indvirkning på farmakokinetikken

Dannelsen af bindende antistoffer mod volanesorsen syntes at medføre en 2- til 19-foldig stigning i total C_{trough} .

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet, karcinogenicitet eller udviklings- og reproduktionstoksicitet.

Der blev set dosis- og tidsafhængige fald i trombocytallet hos Cynomolgus-aber i studier med gentagen dosering. Faldet var gradvist og selv bærende og faldt ikke til et kritisk niveau. Svær trombocytopeni blev noteret hos enkelte aber i et 9-måneders studie med lægemiddelbehandlede grupper ved klinisk relevante eksponeringer og er også observeret i kliniske studier. Faldet i trombocytallet var ikke akut og faldt til under 50.000 celler/ μl . Trombocytallet blev normaliseret efter ophør af behandlingen, men faldt til under 50.000 celler/ μl igen efter genoptagelse af behandlingen hos nogle aber. Der blev også set nedsat

trombocytal hos gnavere i studier med gentagen dosering. Virkningsmekanismen bag den observerede trombocytopeni er endnu ikke klarlagt.

I prækliniske studier var niveauet af volanesorsen i mælken hos diegivende mus meget lavt. Koncentrationen i mælken hos mus var > 800 gange lavere end de effektive vævskoncentrationer i moderens lever. På grund af den ringe orale biotilgængelighed af volanesorsen anses det for usandsynligt, at disse lave mælkekoncentrationer skulle resultere i systemisk eksponering ved amning (se pkt. 4.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumhydroxid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

Dette lægemiddel kan tages ud af køleskabet og opbevares i den originale karton ved rumtemperatur (under 30 °C) i op til 6 uger. I denne 6-ugers periode kan det opbevares på køl og ved rumtemperatur (op til 30 °C) efter behov. Dette lægemiddel skal bortskaffes med det samme, hvis det ikke bliver brugt senest 6 uger efter første udtagning af køleskabet.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Fyldt enkeltdosis-injektionssprøjte af type I-glas med prop af silikoniseret chlorobutylgummi og påsat kanyle med hætte. Sprøjtens indhold rækker til administration af 1,5 ml opløsning.

Pakningsstørrelser: Enkeltpakning med én fyldt injektionssprøjte eller multipakning med 4 (4 pakninger med 1) fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Dette lægemiddel skal kontrolleres visuelt inden administration. Opløsningen skal være klar og farveløs til let gullig. Hvis opløsningen er uklar eller indeholder synlige partikler, må indholdet ikke injiceres, og lægemidlet skal returneres til apoteket.

Den fyldte injektionssprøjte må kun anvendes én gang, hvorefter den lægges i en kanylebeholder med henblik på bortskaffelse i henhold til lokale retningslinjer.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 03. maj 2019
Dato for seneste fornyelse: 14. februar 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.
Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Inden lancering af Waylivra i de enkelte medlemslande skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) være enig med den relevante nationale myndighed om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og eventuelle andre aspekter af programmet.

Formålet med programmet er at give oplysninger om risikoen for trombocytopeni og blødning, rådgive om monitorering af trombocytaltallet samt give oplysninger om algoritmen for justering af dosishyppighed. MAH skal i hvert medlemsland, hvor Waylivra markedsføres, sikre, at alt sundhedspersonale, alle patienter og og omsorgsgivere, der forventes at ordinere, udlevere og anvende Waylivra, har adgang til/er forsynet med følgende uddannelsespakke:

- Undervisningsmateriale til lægen
- Informationspakke til patienten
- **Undervisningsmaterialet til lægen** skal indeholde:
 - Produktresumé
 - Vejledning til sundhedspersonale
- **Vejledningen til sundhedspersonale** skal indeholde følgende nøgleelementer:
 - Relevante oplysninger om trombocytopeni og svær blødning
 - Oplysninger om populationen med højere risiko for trombocytopeni og blødning (f.eks. personer, som vejer under 70 kg) og patienter, hos hvem Waylivra er kontraindiceret (dvs. patienter med kronisk eller uforklarlig trombocytopeni)
 - Anbefalinger vedrørende monitorering af trombocytter, herunder anbefalinger om dosisjustering både før og under behandlingen.
 - Patienterne skal gøres opmærksomme på muligheden for trombocytopeni og om straks at søge lægehjælp ved tegn på blødning. Patienterne skal mindes om at læse indlægssedlen og vejledningen til patienten/omsorgsgiveren.
 - Den omfattede behandlingsvarighed for hver ordination bør være i overensstemmelse med, og fremme overholdelse af, doserings- og monitoreringshyppigheden for behandling med volanesorsen.
 - Oplysninger om registret for FCS-sygdom og post authorisation safety study (PASS) samt vigtigheden af at bidrage til disse studier.
- **Informationspakke til patienten** skal indeholde:
 - Indlægsseddel med patientinformation
 - En vejledning til patienten/omsorgsgiveren
- **Vejledningen til patienten/omsorgsgiveren** skal indeholde følgende nøgleinformation:
 - Relevante oplysninger om trombocytopeni og svær blødning
 - Vigtigheden af at monitorere trombocytallet
 - Det mulige behov for dosisjustering eller pauser i behandlingen baseret på testresultaterne for trombocytallet
 - Behovet for at være opmærksom på tegn på trombocytopeni og vigtigheden af øjeblikkelig at søge lægehjælp hos sundhedspersonalet
 - Oplysninger om registret for FCS-sygdom og PASS-studiet og opfordring til at deltage i disse studier.
 - Indberetning af enhver bivirkning til sundhedspersonalet

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
<p>Ikke-interventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring (PASS): Ansøgeren skal gennemføre og fremlægge resultaterne af et studie baseret på et register med henblik på at vurdere Waylivras sikkerhed i forhold til trombocytopeni og blødning (herunder incidensrate, sværhedsgrad og resultater) hos patienter med FCS i henhold til dosisbefalingen og dosisalgoritmen og undersøge overholdelse af kravet om monitorering af trombocytallet og justering af dosis.</p> <p>Ansøgeren vil sikre den langsigtede opfølgning af patienterne i registret.</p>	<p>Q3 2026</p>

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON – ENKELTPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Waylivra 285 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
volanesorsen

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 200 mg volanesorsennatrium, svarende til 190 mg volanesorsen.
Hver fyldt injektionssprøjte indeholder en enkelt dosis på 285 mg volanesorsen i 1,5 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Vand til injektionsvæsker, saltsyre og natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.
1 fyldt injektionssprøjte.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses. Kan opbevares ved rumtemperatur i op til 6 uger.
Dato for første udtagning af køleskab:

Opbevar injektionssprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Waylivra

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON – MULTIPAKNING MED BLÅ BOKS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Waylivra 285 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
volanesorsen

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 200 mg volanesorsennatrium, svarende til 190 mg volanesorsen.
Hver fyldt injektionssprøjte indeholder en enkelt dosis på 285 mg volanesorsen i 1,5 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Vand til injektionsvæsker, saltsyre og natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.
Multipakning: 4 (4 pakninger med 1) fyldte injektionssprøjter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses. Kan opbevares ved rumtemperatur i op til 6 uger.
Opbevar injektionssprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Waylivra

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**INDRE KARTON – MULTIPAKNING UDEN BLÅ BOKS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Waylivra 285 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
volanesorsen

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 200 mg volanesorsennatrium, svarende til 190 mg volanesorsen.
Hver fyldt injektionssprøjte indeholder en enkelt dosis på 285 mg volanesorsen i 1,5 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Vand til injektionsvæsker, saltsyre og natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.
1 fyldt injektionssprøjte. Delene i en multipakning må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses. Kan opbevares ved rumtemperatur i op til 6 uger.
Dato for første udtagning af køleskab:

Opbevar injektionssprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Waylivra

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Waylivra 285 mg injektionsvæske
volanesorsen
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1,5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Waylivra 285 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte volanesorsen

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Waylivra
3. Sådan skal du bruge Waylivra
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Waylivra indeholder det aktive stof volanesorsen, som hjælper med at behandle en sygdom, der kaldes familiært chylomikronæmisyndrom (FCS). FCS er en genetisk sygdom, der medfører unormalt høje niveauer af nogle fedtstoffer i blodet, der kaldes triglycerider. Dette kan føre til betændelse i bugspytkirtlen med kraftige smerter til følge. Når Waylivra tages sammen med en kontrolleret diæt med lavt fedtindhold, hjælper det med at sænke indholdet af triglycerider i dit blod.

Du vil muligvis få Waylivra, efter du allerede har fået andre lægemidler til sænkning af indholdet af triglycerider i dit blod, som dog ikke har haft nogen særlig virkning.

Du vil kun få Waylivra, hvis det er blevet bekræftet gennem genetisk testning, at du har FCS, og din risiko for betændelse i bugspytkirtlen betragtes som at være meget høj.

Du skal fortsætte med at følge den meget fedtfattige diæt, som lægen har anvist, under behandlingen med Waylivra.

Dette lægemiddel er beregnet til patienter over 18 år.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Waylivra

Brug ikke Waylivra:

- hvis du er allergisk over for volanesorsen eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du har trombocytopeni, som er en tilstand, hvor du har et meget lavt antal blodplader i blodet (under $140 \times 10^9/l$). Dette kan f.eks. ses, hvis du kommer til skade og bløder, og det tager lang tid, før blødningen stopper (mere end 5-6 minutter for en rift i huden). Lægen vil kontrollere dig for

dette inden opstart af behandling med dette lægemiddel. Du vil muligvis ikke være klar over, at du har denne sygdom før dette tidspunkt, eller hvad der muligvis har forårsaget den.

Kontakt lægen, sundhedspersonalet eller apotekspersonalet, inden du begynder at bruge Waylivra, hvis noget af ovenstående gør sig gældende for dig, eller du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du bruger Waylivra, hvis du har eller har haft et af nedenstående helbredsproblemer:

- Meget højt triglyceridniveau, som ikke skyldes FCS.
- Lavt antal blodplader, som er en type celler i blodet, der klumper sammen og hjælper blodet med at størkne (trombocytopeni); lægen vil tage en blodprøve, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, for at kontrollere antallet af blodplader i dit blod.
- Lever- eller nyreproblemer.

Blodprøver

Lægen vil tage en blodprøve for at kontrollere antallet af blodplader, inden du begynder at bruge dette lægemiddel og regelmæssigt under behandlingen med Waylivra.

Kontakt omgående lægen, hvis du får tegn på et lavt antal blodplader, såsom usædvanlig eller langvarig blødning, røde pletter på huden (kaldet petekkier), uforklarlige blå mærker, blødning, der ikke vil stoppe, eller næseblødning, eller hvis du får nakkestivhed eller kraftig hovedpine.

Din læge vil muligvis også foretage en blodprøve hver tredje måned for at se, om der er skader på din lever. Du bør straks kontakte din læge, hvis du får tegn på leverskader, såsom gulfarvning af din hud og øjne, smerter eller hævelser i maven, kvalme eller opkastning, forvirring eller en generel følelse af utilpashed.

Lægen vil om nødvendigt ændre på, hvor ofte du skal bruge dette lægemiddel, eller stoppe behandlingen i en periode. Det vil muligvis være nødvendigt at konsultere en læge med speciale i blodsygdomme for at afgøre, om du skal fortsætte behandlingen med Waylivra.

Urinprøver

Din læge vil muligvis foretage en urin og/eller blodprøve hver tredje måned for at se, om der er skader på dine nyrer. Du bør straks kontakte din læge, hvis du får tegn på nyreskader, såsom hævelse af dine ankler, ben og fødder, eller hvis du har mindre urinmængder end sædvanligt, åndenød, kvalme, forvirring eller føler dig meget træt eller døsigt.

Diæt

Inden du begynder at tage dette lægemiddel, bør du følge en diæt, der hjælper med at sænke indholdet af triglycerider i blodet.

Det er vigtigt at du fortsætter denne triglyceridsænkende diæt under behandlingen med Waylivra.

Børn og unge

Waylivra må ikke anvendes til børn og unge under 18 år. Waylivra er ikke blevet undersøgt hos patienter under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Waylivra

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Det er vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du allerede er i behandling med nogen af nedenstående lægemidler:

- Lægemidler til forebyggelse af blodpropper, f.eks. acetylsalicylsyre, dipyridamol eller warfarin.
- Andre lægemidler, der kan påvirke blodstørkningen, herunder non-steroide antiinflammatoriske lægemidler såsom ibuprofen, lægemidler til forebyggelse af hjerteanfald og slagtilfælde såsom clopidogrel, ticagrelor og prasugrel, antibiotika såsom penicillin, lægemidler såsom ranitidin (anvendes mod for meget mavesyre) og kinin (anvendes til behandling af malaria).

- Lægemidler, der kan forårsage leverproblemer, såsom paracetamol.

Brug af Waylivra sammen med alkohol

Virningen af anvendelse af Waylivra i kombination med alkohol er ikke kendt. Du bør undgå alkohol under behandlingen med dette lægemiddel på grund af risikoen for leverproblemer.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel. Det er bedst at undgå anvendelse af Waylivra under graviditet.

Det vides ikke, om Waylivra går over i modermælken. Du bør drøfte amning med lægen for at finde ud af, hvad der er bedst for dig og dit barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Waylivra påvirker sandsynligvis ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Waylivra indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Waylivra

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Før du får dette lægemiddel, vil din læge udelukke andre årsager til høje triglyceridniveauer, såsom diabetes eller problemer med din skjoldbruskkirtel.

Lægen vil fortælle dig, hvor ofte du skal tage dette lægemiddel. Lægen kan ændre på, hvor ofte du skal bruge det, eller stoppe behandlingen i en periode eller permanent på baggrund af dine blod- og urinprøveresultater eller forekomsten af bivirkninger.

Du eller din omsorgsperson vil blive undervist i at indgive Waylivra i henhold til vejledningen i denne indlægsseddel. Waylivra skal sprøjtes ind under huden (subkutan eller 's.c.' indgivelse) på den måde, som lægen, sundhedspersonalet eller apotekspersonalet har vist dig, og du skal sørge for at indsprøjte al væsken i sprøjten. Hver fyldt injektionssprøjte til engangsbrug giver dig en dosis på 285 mg i 1,5 ml.

Inden du bruger dette lægemiddel, er det vigtigt, at du har læst og forstået anvisningerne i denne brugsvejledning, som du skal følge nøje.

Du finder brugsvejledningen sidst i denne indlægsseddel.

Hvis du har brugt for meget Waylivra

Kontakt omgående lægen eller apotekspersonalet, eller tag til nærmeste skadestue, hvis du har indsprøjet for meget Waylivra, også selvom du ikke har nogen symptomer.

Hvis du har glemt at bruge Waylivra

Kontakt lægen for at høre, hvornår du skal tage den næste dosis, hvis du har glemt at tage en dosis. Hvis du opdager, at du har glemt at tage en dosis inden for 48 timer, skal du tage den glemte dosis så hurtigt som muligt. Hvis du ikke opdager det inden for 48 timer, skal den glemte dosis springes over og den næste planlagte injektion foretages. Du må ikke indsprøjte mere end én dosis inden for 2 dage.

Hvis du holder op med at bruge Waylivra

Du må ikke holde op med at bruge Waylivra, medmindre du har drøftet det med lægen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt straks lægen, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

- Symptomer på lavt antal blodplader i blodet (blodplader er vigtige for blodstørkningen). Kontakt omgående lægen, hvis du får tegn på et lavt antal blodplader, såsom usædvanlig eller langvarig blødning, røde pletter på huden (kaldet petekkier), uforklarlige blå mærker, blødning, der ikke vil stoppe, eller næseblødning, eller hvis du får nakkestivhed eller kraftig hovedpine.

Andre bivirkninger

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Reaktioner på injektionsstedet (udslæt, smerter, rødme, hede eller varme, tørhed, hævelse, kløe, snurren, hærdning, nældefeber, blæredannelse, knopper, blå mærker, blødning, følelsesløshed, bleghed, farveændring eller svie på injektionsstedet). Du kan nedsætte risikoen for reaktioner på injektionsstedet, hvis du lader Waylivra opnå rumtemperatur inden indgivelsen, og hvis du bruger is på injektionsstedet efter indgivelsen.
- Hovedpine
- Muskelsmerter
- Kulderystelser

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Usædvanligt højt antal hvide blodlegemer i blodet, hvilket ses i blodprøver.
- Usædvanligt lavt antal hvide blodlegemer i blodet, hvilket ses i blodprøver (kaldes for lymfopeni).
- Øget tendens til blå mærker eller uforklarlige blå mærker.
- Blødning under huden, der viser sig som udslæt, blødning fra tandkødet eller munden, blod i urin og afføring, næseblødning eller usædvanligt kraftig menstruation.
- En allergisk reaktion med symptomer såsom hududslæt, ledstivhed eller feber.
- Blod eller protein i urinen
- Ændringer i visse blodprøveresultater, herunder:
 - o Øget niveau af visse stoffer i blodet: kreatinin, karbamid, transaminaser, leverenzzymer
 - o Forlænget blodstørkningstid
 - o Fald i niveauet af hæmoglobin i blodet
 - o Nedsat blodgennemstrømning i nyrerne
- Diabetes med symptomer såsom øget tørst, hyppig vandladning (især om natten), meget stor sult, udpræget træthed og uforklarligt vægttab.
- Søvnproblemer.
- Følelsesløshed, snurren eller prikken og stikken i huden, besvimelsesfølelse eller besvimelse, svimmelhed eller rysten
- Synsforstyrrelser såsom blinkende lys eller kortvarig og forbigående blindhed på ét øje, blødning under øjets overflade eller sløret syn
- Højt blodtryk
- Hedeture, øget svedtendens, nattesved, varmfølelse, influenzalignende sygdom eller almen utilpashed
- Hoste, vejrtrækningsbesvær, tilstoppet næse, hævelse i svælget, pibende vejrtrækning
- Kvalme eller opkastning, mundtørhed, diarré, hævelse af nakken, ansigtet eller tandkødet, mavesmerter eller -udspiling, fordøjelsesbesvær
- Hudrødme, udslæt, knopper, fortykkelse af huden eller ardannelse eller kløe i huden kaldet 'nældefeber' (urticaria)

- Smerter i hænder eller fødder, smerter i de store led i arme og ben, herunder albuer, håndled, knæ og ankler, andre ledsmerter eller -stivhed, rygsmerter, nakkesmerter, smerter i kæben, muskelsammentrækninger eller smerter i andre dele af kroppen.
- Udpræget træthed (fatigue), svaghed eller manglende energi, væskeophobning, brystmerter uden relation til hjertet

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængelig for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og etiketten på sprøjten efter 'EXP'. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Waylivra kan opbevares ved rumtemperatur (op til 30 °C) i den originale karton i op til 6 uger efter udtagning af køleskabet. I løbet af denne periode kan lægemidlet enten opbevares ved rumtemperatur eller sættes tilbage i køleskabet efter behov. Notér datoen for første udtagning af køleskabet på den ydre karton, hvor der er gjort plads til det. Hvis du ikke har brugt lægemidlet 6 uger efter udtagning af køleskabet, skal du bortskaffe det. Hvis udløbsdatoen på sprøjteetiketten overskrides i løbet af den 6-ugers periode ved rumtemperatur, må du ikke anvende sprøjten, og den skal bortskaffes.

Brug ikke lægemidlet, hvis opløsningen er uklar eller indeholder partikler. Opløsningen skal være klar og farveløs til let gullig.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Waylivra indeholder:

- Aktivt stof: volanesorsen. Hver ml indeholder 200 mg volanesorsennatrium svarende til 190 g volanesorsen. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder en enkelt dosis på 285 mg volanesorsen i 1,5 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: vand til injektionsvæsker, natriumhydroxid og saltsyre (til justering af surhedsgraden, se 'Waylivra indeholder natrium' i punkt 2).

Udseende og pakningsstørrelser

Waylivra udleveres i en karton med en enkelt dosissprøjte med kanyle og kanylehætte, der er fyldt med en klar og farveløs til let gullig opløsning. Den fyldte injektionssprøjte afgiver 1,5 ml opløsning, hvis stemplet presses helt i bund.

Waylivra fås i en karton med 1 fyldt injektionssprøjte eller i en multipakning med 4 (4 kartoner à 1) fyldte sprøjter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

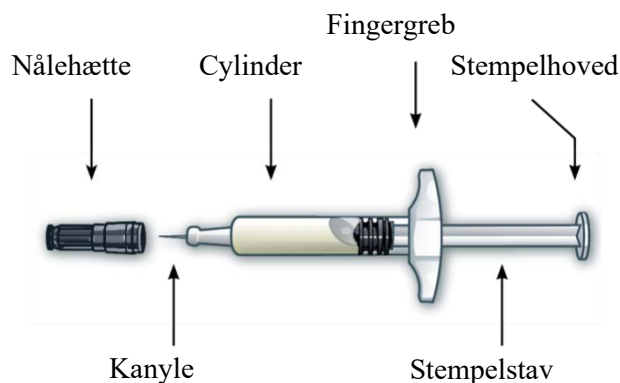
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Brugsanvisning

Waylivra gives som en injektion under huden ved brug af den fyldte injektionssprøjte til engangsbrug.

Brug ikke Waylivra, før du har forstået den nedenfor beskrevne fremgangsmåde fuldstændigt. Kontakt lægen eller apoteksspørgsmålet, hvis du har spørgsmål vedrørende brugen af Waylivra.

Den fyldte injektionssprøjtes dele

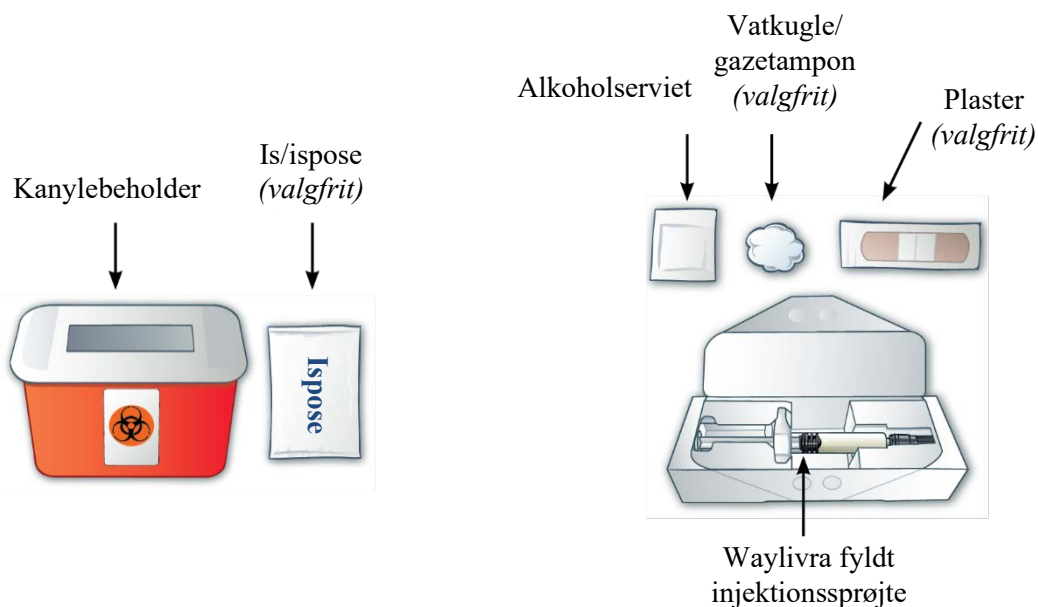


Klargøring

1. Vask hænder, og find det nødvendige udstyr frem

Vask hænderne grundigt med sæbe (i mindst 3 minutter), og tør dem godt.

Anbring følgende artikler på en ren, flad overflade i et område med god belysning (figur A).



Figur A

2. Lad injektionen opnå rumtemperatur

Hvis den fyldte injektionssprøjte har ligget i køleskabet, skal du tage den ud af køleskabet mindst

30 minutter inden injektionen, så den opnår rumtemperatur.

Indgivelse af kold væske kan forårsage reaktioner på injektionsstedet, såsom smerter, rødme eller hævelse.

Du **må ikke** opvarme sprøjten på andre måder, f.eks. i mikrobølgeovnen eller varmt vand.



Figur B

3. Kontrollér udløbsdatoen

Kontrollér udløbsdatoen på kartonen.

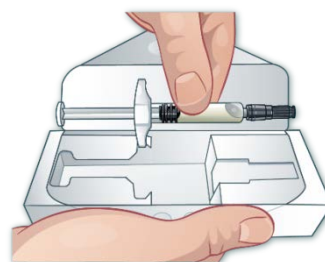
Udløbsdatoen på pakningen gælder ved opbevaring i køleskabet.

Notér datoen for første udtagning af køleskabet på den ydre karton, hvor der er gjort plads til det.

Du **må ikke** bruge Waylivra, hvis udløbsdatoen er overskredet, eller hvis lægemidlet har været opbevaret ved rumtemperatur i mere end 6 uger. Kontakt lægen eller apotekspersonalet for nye forsyninger.

4. Tag sprøjten ud, og kontrollér medicinen

Åbn kartonen, og tag sprøjten ud ved at tage fat om sprøjtecyklindern og trække den ret op (figur C).

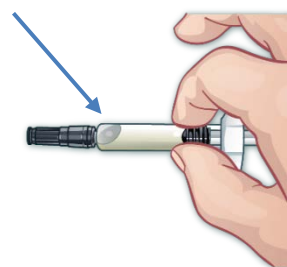


Figur C

Se på væsken i sprøjten. Medicinen skal være klar til let gullig i farven. Det er helt normalt, hvis du ser en stor luftboble (figur D).

Du må **ikke forsøge** at fjerne luftboblen inden indgivelsen. Det er ufarligt at indgive opløsningen med luftboblen.

Du må **ikke bruge** den fyldte injektionssprøjte, hvis væsken er uklar eller indeholder flydende partikler.



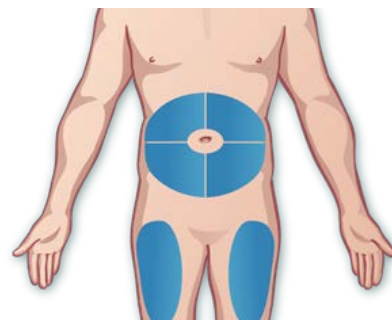
Figur D

5. Vælg et injektionssted

Hvis du skal give dig selv en injektion:

Mave – Maveområde med undtagelse af 5 cm omkring navlen, som vist.

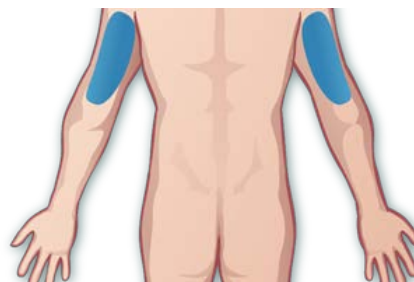
Lår – Forreste, midterste område, som vist (figur E).



Figur E

Hvis du er omsorgsperson og skal give en injektion til en anden; udoover ovennævnte steder:

Arme – Bagerste, øvre område, som vist (figur F).



Figur F

Gælder alle injektioner:

Skift injektionsområde ved hver injektion.

Undgå injektioner i taljeområdet, hvor dit tøj kan gnide mod eller trykke på injektionsområdet.

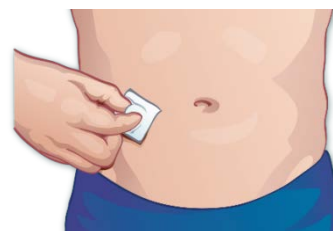
Du **må ikke** indgive injektionen i tatoveringer, skønhedspletter, ar, modermærker, blå mærker, udslæt eller områder, hvor huden er øm, rød, hård, skadet, forbrændt eller betændt.

Kontakt lægen, hvis du er i tvivl om, hvor injektionen skal gives.

Injektion

6. Klargør injektionsstedet

Rengør det valgte injektionssted med en alkoholserviet (figur G).



Figur G

7. Tag kanylehætten af

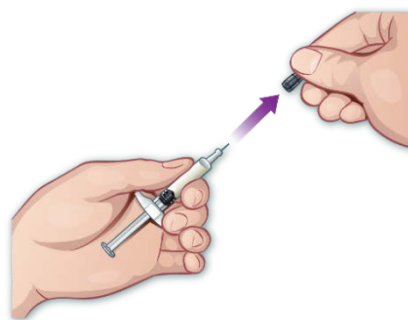
Tag kanylehætten af ved at holde fat om sprøjtecylinderen med kanylen pegende væk fra dig selv og trække nålehætten ret af (figur H)

Der kan være en dråbe væske ved kanylens spids. Dette er helt normalt.

Hold ikke fat om stempelstaven eller stempelhovedet, når du trækker kanylehætten af.

Brug ikke den fyldte injektionssprøjte, hvis kanylen er beskadiget.

Brug ikke den fyldte injektionssprøjte, hvis du taber den, efter du har taget kanylehætten af.



Figur H

8. Klem fat om huden

Klem fat om huden omkring injektionsstedet med den fri hånd (figur I).



Figur I

9. Indfør kanylen

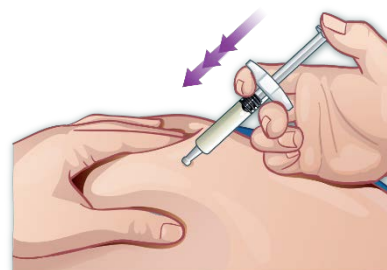
Før kanylen ind i injektionsstedet i en hurtig og bestemt bevægelse uden at røre ved stempelhovedet. Kanylen skal indføres i en vinkel på 45 grader i forhold til hudoverfladen (figur J).



Figur J

10. Indgiv Waylivra

Indgiv væsken ved at holde sprøjten med tommelfingeren på stemplet og **trykke langsomt** på stemplet, indtil det ikke kan komme længere, og sprøjten er helt tømt (figur K og L).



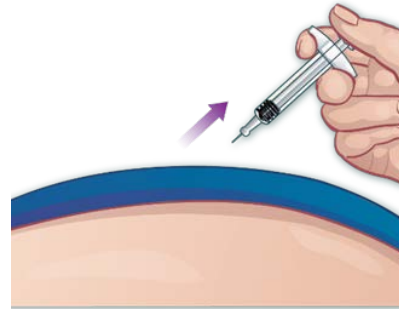
Figur K



Figur L

11. Træk kanylen ud

Træk kanylen ud af injektionsstedet i samme vinkel, som du indførte den i (figur M).



Figur M

Efter injektionen

12. Bortskaf den brugte sprøjte i en kanylebeholder

Bortskaf sprøjten umiddelbart efter injektionen i henhold til lægens eller sundhedspersonalets anvisninger, typisk i en kanylebeholder (figur N), ved at følge disse trin.

Bortskaf kanylehætten efter injektionen.

Sæt ikke hætten tilbage på sprøjten.

Hvis du ikke har en kanylebeholder, kan du bruge en husholdningsbeholder, som:

- Er fremstillet af hård plast,
- Kan lukkes tæt til og har et punkturfast låg, så skarpe genstande ikke kan komme ud,
- Kan stå ret og stabilt,
- Er tæt,
- Er mærket korrekt, så man kan se, at den indeholder farligt affald.



Figur N

Når kanylebeholderen er ved at være fuld, skal den bortskaffes i henhold til de lokale retningslinjer. Der kan være særlige lokale lovkrav vedrørende bortskaffelse af brugte kanyler og sprøjter. Kontakt apotekspersonalet, eller se de lokale sundhedsmyndigheders hjemmeside (hvis en sådan findes) vedrørende yderligere oplysninger om, hvordan du skal bortskaffe skarpe genstande i dit område.

Du **må ikke** bortskaffe den brugte kanylebeholder med husholdningsaffaldet.

Du **må ikke** genbruge kanylebeholderen.

Opbevar altid kanylebeholderen utilgængeligt for børn og kæledyr.

13. Behandl injektionsstedet

Hvis der er blod på injektionsstedet, kan du trykke let på stedet med en steril vatkugle eller gazetampon og om nødvendigt sætte et plaster på (figur O).



Figur O

Du kan også lægge is på injektionsstedet for at lindre smerter, rødme eller ubehag (figur P).



Figur P

Opbevaring

Opbevaringsoplysninger

Når du får udleveret de fyldte injektionssprøjter med Waylivra, skal du opbevare dem i pakningen i køleskabet (2 °C – 8 °C).

Waylivra kan opbevares i op til 6 uger ved rumtemperatur (8 °C – 30 °C) i den ydre karton for at beskytte mod lys. I løbet af denne 6-ugers periode kan lægemidlet enten opbevares ved rumtemperatur eller sættes tilbage i køleskabet.

Den fyldte injektionssprøjte med Waylivra **må ikke** nedfryses.

Du **må ikke** tage sprøjten ud af pakningen eller tage kanylehætten af, før du er klar til at indgive injektionen.

Bortskaf lægemidlet med det samme, hvis det ikke bliver brugt i løbet af 6 uger efter første udtagning af køleskabet. Se den dato, du har noteret på kartonen, for at være sikker.