

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Waylivra 285 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 200 mg Volanesorsen-Natrium, entsprechend 190 mg Volanesorsen.

Jede Einzeldosis-Fertigspritze enthält 285 mg Volanesorsen in 1,5 ml Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung mit einem pH-Wert um 8 und einer Osmolalität von 363-485 mosmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Die Anwendung von Waylivra ist angezeigt für die unterstützende Behandlung neben einer Diät bei erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigtem Familiären Chylomikronämie Syndrom (FCS) und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyceridsenkende Therapie unzureichend war.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung muss von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung mit der Behandlung von Patienten mit FCS hat. Bevor die Verabreichung von Waylivra begonnen wird, müssen sekundäre Ursachen von Hypertriglyceridämie (z. B. nicht kontrollierter Diabetes, Hypothyreose) ausgeschlossen oder angemessen behandelt werden.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 285 mg in 1,5 ml Injektionslösung, die über 3 Monate einmal wöchentlich subkutan verabreicht wird. Nach 3 Monaten ist die Dosisfrequenz auf 285 mg alle 2 Wochen zu reduzieren.

Bei Patienten mit einer Abnahme der Serumtriglyceride $< 25\%$ oder wenn nach 3 Monaten Behandlung mit Volanesorsen 285 mg pro Woche keine Serumtriglyceridwerte unter 22,6 mmol/l erreicht werden, muss die Behandlung jedoch abgesetzt werden.

Nach 6 Monaten Behandlung mit Volanesorsen sollte eine Erhöhung der Dosisfrequenz auf 285 mg pro Woche in Betracht gezogen werden, wenn laut betreuendem erfahrenen Facharzt das Ansprechen der Triglyceridabnahme im Serum als unzureichend bewertet wurde und unter der Bedingung, dass die

Thrombozytenzahlen im Normalbereich liegen. Wenn die höhere Dosis von 285 mg einmal wöchentlich nach 9 Monaten keine signifikante zusätzliche Triglyceridabnahme bewirkt, sollte die Dosis der Patienten wieder auf 285 mg alle 2 Wochen herabgesetzt werden.

Die Patienten sollen angewiesen werden, die Injektionen in dem vom Arzt festgelegten Zeitabstand stets am gleichen Wochentag vorzunehmen.

Falls eine Dosis versäumt und dies innerhalb von 48 Stunden bemerkt wird, soll der Patient die versäumte Injektion so schnell wie möglich nachholen. Falls er sein Versäumnis nicht innerhalb von 48 Stunden bemerkt, ist die versäumte Dosis auszulassen und die nächste Injektion zum planmäßigen Zeitpunkt vorzunehmen.

Thrombozytenkontrolle und Dosisanpassungen

Vor Therapiebeginn muss die Thrombozytenzahl bestimmt werden. Wenn die Thrombozytenzahl unter $140 \times 10^9/l$ liegt, muss ungefähr eine Woche später zur Kontrolle eine weitere Bestimmung vorgenommen werden. Wenn die Thrombozytenzahl bei einer zweiten Bestimmung unter $140 \times 10^9/l$ bleibt, darf die Therapie mit Waylivra nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Nach Therapiebeginn muss die Thrombozytenzahl in Abhängigkeit von den ermittelten Werten mindestens alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Die Therapiedurchführung und -überwachung ist entsprechend den Laborwerten anzupassen, wie in Tabelle 1 dargestellt.

Jegliche Wiederaufnahme der Therapie nach einer Pause oder Unterbrechung aufgrund einer schweren Thrombozytopenie ist sorgfältig abzuwägen, auch wenn die Thrombozytenwerte wieder $\geq 100 \times 10^9/l$ liegen. Nach einem Therapieabbruch sollte vor der Wiederaufnahme ein Hämatologe konsultiert werden.

Tabelle 1. Empfehlungen zur Durchführung und Überwachung der Therapie mit Waylivra

Thrombozytenzahl ($\times 10^9/l$)	Dosis (285 mg Fertigspritze)	Kontroll- häufigkeit
Normal (≥ 140)	Anfangsdosis: Wöchentlich Nach 3 Monaten: alle 2 Wochen	alle 2 Wochen
100 bis 139	Alle 2 Wochen	wöchentlich
75 bis 99	≥ 4 Wochen Pause, Wiederaufnahme alle 2 Wochen, wenn Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$	wöchentlich
50 bis 74 ^a	≥ 4 Wochen Pause, Wiederaufnahme alle 2 Wochen, wenn Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$	alle 2-3 Tage
Weniger als 50 ^{a, b}	Behandlung absetzen; Glucocorticoide empfohlen	Täglich

^a Siehe Abschnitt 4.4 zu Empfehlungen hinsichtlich der Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern/nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR)/Antikoagulanzen.

^b Die Konsultation durch einen Hämatologen ist für die Nutzen/Risiko-Abwägung einer möglichen weiteren Behandlung mit Volanesorsen erforderlich.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Für ältere Menschen ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich. Es liegen nur begrenzte klinische Daten von Patienten ab 65 Jahren vor (siehe Abschnitt 5.1 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ist die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung nicht belegt und diese Patienten sollten engmaschig beobachtet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Das Arzneimittel wurde nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion geprüft. Es wird nicht über das hepatische Cytochrom-P450-Enzymsystem metabolisiert, daher sind Dosisanpassungen bei Patienten mit Leberinsuffizienz vermutlich nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bisher nicht belegt. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zur subkutanen Anwendung geeignet. Es darf nicht intramuskulär oder intravenös injiziert werden.

Die Fertigspritzen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Vor der Anwendung muss Waylivra einer Sichtprüfung unterzogen werden. Die Lösung muss klar und farblos bis leicht gelblich sein. Wenn sie trüb ist oder sichtbare Partikel enthält, darf sie nicht zur Injektion verwendet werden und das Arzneimittel muss an die Apotheke zurückgegeben werden.

Die erste vom Patienten oder einer Pflegeperson verabreichte Injektion soll unter Anleitung einer qualifizierten medizinischen Fachkraft vorgenommen werden. Die Patienten bzw. Pflegepersonen sind in der Anwendung des Arzneimittels entsprechend den Vorgaben in der Patienteninformation zu schulen.

Die Fertigspritzen sollten vor der Injektion Raumtemperatur annehmen. Dafür werden sie mindestens 30 Minuten vor der Anwendung aus der Kühlung (2–8 °C) genommen. Sonstige Methoden zum Aufwärmen dürfen nicht verwendet werden. Dass die Fertigspritze eine sichtbare Luftblase enthält, ist normal. Es darf nicht versucht werden, diese Luftblase zu entfernen.

Es ist wichtig, für die Injektion abwechselnd verschiedene Stellen zu verwenden. Mögliche Injektionsbereiche sind der Bauch, die Oberschenkel und die Außenseiten der Oberarme. Bei einer Injektionsstelle am Oberarm muss die Injektion von einer anderen Person durchgeführt werden. Im Bereich der Gürtellinie oder an anderen Stellen, an denen Druck oder Reibung durch die Kleidung entstehen kann, sollten keine Injektionen vorgenommen werden. Das Arzneimittel darf nicht in tätowierte Hautbereiche, Pigmentmale, Muttermale, Hämatome, Exantheme oder Hautbereiche, die empfindlich, gerötet, verhärtet, geprellt, verbrannt, entzündet oder nicht intakt sind, injiziert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Chronische oder ursächlich unklare Thrombozytopenie. Bei Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl $< 140 \times 10^9/l$) darf die Therapie nicht eingeleitet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Thrombozytopenie

Unter Waylivra kommt es bei Patienten mit FCS sehr häufig zu einem Abfall der Thrombozytenzahl, die zu einer Thrombozytopenie führen kann (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit geringem Körpergewicht (unter 70 kg) sind möglicherweise besonders gefährdet, eine Thrombozytopenie zu entwickeln. Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel müssen Patienten mit FCS daher engmaschig auf Thrombozytopenien untersucht werden (siehe Abschnitt 4.2). Empfehlungen zur Anpassung der Häufigkeit von Kontrollen und der Dosierung sind in Tabelle 1 zusammengestellt (siehe Abschnitt 4.2).

Bei einer Thrombozytenzahl unter $75 \times 10^9/l$ sollte erwogen werden, Thrombozytenaggregationshemmer, NSAR und Antikoagulantien abzusetzen. Bei Werten unter $50 \times 10^9/l$ müssen diese Arzneimittel definitiv abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Patienten sind anzuweisen, unverzüglich ihren Arzt zu informieren, wenn sie Anzeichen von Blutungen feststellen, beispielsweise Petechien, spontane Hämatome, Hyposphagma oder sonstige ungewöhnliche Blutungen (einschl. Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Blut im Stuhl oder ungewöhnlich starke Menstruationsblutungen), Nackensteifigkeit, untypische starke Kopfschmerzen oder auffällig lang anhaltende Blutungen.

LDL-Cholesterin-Spiegel

Unter der Behandlung mit Waylivra kann der LDL-Cholesterin-Spiegel ansteigen, bleibt aber in der Regel im Normalbereich.

Renale Toxizität

Nach Anwendung von Volanesorsen und anderen subkutan oder intravenös injizierten Antisense-Oligonukleotiden wurden renotoxische Wirkungen festgestellt. Es wird empfohlen, vierteljährlich routinemäßig einen Nachweis auf Nephrotoxizität mittels Urinstreifen durchzuführen. Bei einem positiven Ergebnis muss eine umfassendere Untersuchung der Nierenfunktion, einschließlich Serum-Kreatinin und einer 24-Stunden-Sammlung zur Quantifizierung der Proteinurie und zur Beurteilung der Kreatinin-Clearance durchgeführt werden. Die Behandlung muss abgesetzt werden, wenn eine Proteinurie von ≥ 500 mg/24 Stunden verzeichnet wird, oder ein Anstieg des Serumkreatinins $\geq 0,3$ mg/dl ($26,5 \mu\text{mol/l}$) über dem oberen Grenzwert aufgezeichnet wird, oder die nach der CKD-EPI-Gleichung geschätzte Kreatinin-Clearance, ≤ 30 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ beträgt. Die Behandlung muss auch wegen klinischer Symptome oder Anzeichen einer Niereninsuffizienz abhängig von vorangegangenen bestätigenden Bewertungen abgesetzt werden.

Hepatotoxizität

Nach Anwendung anderer subkutan oder intravenös injizierter Antisense-Oligonukleotide wurden erhöhte Leberenzymwerte festgestellt. Eine Überwachung auf Hepatotoxizität anhand der Bestimmung der Leber- und Bilirubinwerte im Serum sollte vierteljährlich erfolgen. Die Behandlung muss abgesetzt werden, wenn ein einziger Anstieg in ALT oder AST $> 8 \times \text{ULN}$ (oberer Grenzwert des Normbereichs) vorliegt oder ein Anstieg $> 5 \times \text{ULN}$ über ≥ 2 Wochen anhält oder ein geringer Anstieg von ALT oder AST in Verbindung mit einem Gesamtbilirubinwert $> 2 \times \text{ULN}$ oder INR $> 1,5$ festgestellt wird. Die Behandlung muss auch wegen klinischer Symptome oder Anzeichen einer Leberinsuffizienz oder Hepatitis abgesetzt werden.

Immunogenität und Entzündung

Es gab keine Hinweise auf ein verändertes Sicherheitsprofil oder eine veränderte klinische Reaktion, die mit dem Auftreten von Antikörpern gegen Medikamente in Verbindung stand. Bei Verdacht auf die Bildung von Antikörpern gegen Medikamente mit klinisch signifikanter Wirkung, wenden Sie sich an den Inhaber der Marktzulassung, um eine Antikörperbestimmung zu diskutieren.

Die Kontrolle auf Entzündungen sollte mit Hilfe einer vierteljährlichen Bestimmung der Erythrozytensedimentationsrate (ESR) erfolgen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Einzeldosis à 285 mg, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Klinisch relevante pharmakokinetische Interaktionen zwischen Volanesorsen und Arzneimitteltransportern sowie Substraten, Induktoren oder Inhibitoren der Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme sind nicht zu erwarten. Ob die Absenkung des Triglyceridspiegels durch Volanesorsen und die daraus eventuell resultierende Verminderung inflammatorischer Vorgänge zu einer Normalisierung der CYP-Enzym-Expression führt, ist nicht bekannt.

In klinischen Studien wurde Volanesorsen gemeinsam mit Fibraten und Fischöl angewendet, ohne dass sich Auswirkungen auf die Pharmakodynamik und -kinetik ergaben. Im Rahmen der klinischen Entwicklung wurden keine auf Arzneimittelinteraktionen zurückzuführende Nebenwirkungen gemeldet. Die Datengrundlage ist allerdings begrenzt.

Die Auswirkungen einer gleichzeitigen Anwendung des Arzneimittels mit Alkohol oder potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln (wie z. B. Paracetamol) sind nicht bekannt. Falls Anzeichen einer Lebertoxizität festgestellt werden, sollte die Anwendung der hepatotoxischen Arzneimittel beendet werden.

Antithrombotika und Thrombozytenhemmer

Es ist nicht bekannt, ob das Blutungsrisiko erhöht wird, wenn Volanesorsen zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die die Blutgerinnung hemmen oder die Thrombozytenzahl vermindern bzw. die Thrombozytenfunktion beeinflussen können. Bei einer Thrombozytenzahl unter $75 \times 10^9/l$ sollte erwogen werden, Thrombozytenaggregationshemmer, NSAR und Antikoagulantien abzusetzen, und bei Werten unter $50 \times 10^9/l$ müssen diese Arzneimittel abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Volanesorsen bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte Schädigungen auf die Reproduktionsfähigkeit schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung des Arzneimittels während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

In präklinischen Studien wurden sehr geringe Mengen von Volanesorsen in der Milch säugender Mäuse gefunden. Die verfügbaren pharmakodynamischen/toxikologischen Daten aus tierexperimentellen Studien zeigen ebenfalls, dass Volanesorsen in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden wurde (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der geringen Bioverfügbarkeit des Arzneimittels wird es als unwahrscheinlich angesehen, dass diese geringen Konzentrationen in der Muttermilch zu einer systemischen Exposition durch das Stillen führen.

Inwieweit Volanesorsen oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen, ist nicht bekannt.

Ein Risiko für das Neugeborene kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Waylivra verzichtet bzw. die Behandlung mit Waylivra unterbrochen werden soll. Dabei sollten sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Auswirkung dieses Arzneimittels auf die Fertilität beim Menschen vor. Bei Mäusen hatte Volanesorsen keinen Einfluss auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Volanesorsen hat keinen oder nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In den klinischen Studien mit FCS-Patienten wurden als Nebenwirkungen am häufigsten ein Abfall der Thrombozyten bei 29 %, Thrombozytopenie bei 21 % (siehe Abschnitt 4.4) und Reaktionen an Injektionsstellen bei 82 % der Patienten in den pivotalen Studien gemeldet.

Tabellarische Auflistung der unerwünschten Arzneimittelreaktionen

In Tabelle 2 sind Nebenwirkungen aus den Phase-III-Studien zusammengefasst, in denen Patienten mit FCS Volanesorsen subkutan erhielten.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind nach der folgenden Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmender Schwere angegeben.

Tabelle 2: Zusammenfassung der Nebenwirkungen in klinischen Studien mit FCS-Patienten (n = 87)

Organsystem/Klasse	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	Leukopenie Lymphopenie Eosinophilie Immunthrombozytopenische Purpura spontane Hämatombildung
Erkrankungen des Immunsystems		Impfreaktion Hypersensitivität Serumkrankheitsähnliche Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Diabetes mellitus
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit

Organsystem/Klasse	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Synkope Hypästhesie Präsynkope Retinale Migräne Schwindelgefühl Tremor
Augenerkrankungen		Konjunktivale Blutung Verschwommensehen
Gefäßerkrankungen		Hypertonie Blutung Haematom Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe Pharynxödem Giemen Epistaxis Husten Nasenverstopfung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit Diarrhö Erbrechen Bauch aufgetrieben Abdominalschmerz Mundtrockenheit Zahnfleischbluten Mundschleimhautblutung Ohrspeicheldrüsenvergrößerung Dyspepsie Gingivaschwellung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Erythem Pruritus Ausschlag Urtikaria Verstärktes Schwitzen Petechien Ekchymosen Nachtschweiß Papel Hypertrophie der Haut Gesichtsschwellung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie	Arthralgien Gliederschmerzen Arthritis Muskuloskelettale Schmerzen Rueckenschmerzen Nackenschmerzen Kieferschmerzen Muskelkrämpfe Gelenksteife Myositis periphere Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie Proteinurie

Organsystem/Klasse	Sehr häufig	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Hautrötung an der Injektionsstelle Schmerzen an der Injektionsstelle Schwellung an der Injektionsstelle Hautverfärbung an der Injektionsstelle Verhärtung der Injektionsstelle Jucken an der Injektionsstelle Blauer Fleck an der Injektionsstelle Schuettelfrost Ödem an der Injektionsstelle	Hämatom an der Injektionsstelle Asthenie Ermuedung Reaktion an der Injektionsstelle Fieber Hypästhesie an der Injektionsstelle Blutung an der Injektionsstelle Waerme an der Injektionsstelle Trockenheit an der Injektionsstelle Blaesse an der Injektionsstelle Urtikaria an der Injektionsstelle Bläschenbildung an der Injektionsstelle Unwohlsein Hitzegefühl Grippeähnliches Krankheitsbild Missempfindungen an der Injektionsstelle Entzündung an der Injektionsstelle Gewebevermehrung an der Injektionsstelle Oedem Schmerzen Parästhesien an der Injektionsstelle Schorf an der Injektionsstelle Papel an der Injektionsstelle Ausschlag an der Injektionsstelle Nichtkardiale Thoraxschmerzen Blutung an einer Gefäßpunktionsstelle
Untersuchungen	Thrombozytenzahl vermindert	Haemoglobin erniedrigt Leukozytenzahl erniedrigt Serumkreatinin erhöht Serumharnstoff erhöht Renale Kreatinin-Clearance vermindert Leberenzymwert erhöht INR erhöht Transaminasen erhoeht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Kontusion

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Thrombozytopenie

In der pivotalen Phase-III-Studie (APPROACH) wurde ein bestätigter Abfall der Thrombozytenzahl unter den Normalbereich ($140 \times 10^9/l$) bei 75 % der mit Volanesorsen und 24 % der mit Placebo behandelten FCS-Patienten beobachtet. Ein bestätigter Abfall unter $100 \times 10^9/l$ trat bei 47 % der mit Volanesorsen behandelten Patienten und 0 % der Placebo-Patienten auf. In der Studie APPROACH

waren unter den 5 Patienten, welche die Therapie aufgrund des Thrombozytenspiegels abbrachen, 2 Patienten mit Thrombozytenzahlen $< 25 \times 10^9/l$ und 3 Patienten mit Thrombozytenzahlen zwischen $50 \times 10^9/l$ und $75 \times 10^9/l$. In dieser Studie wurde auch berichtet, dass im Vergleich der mit Volanesorsen bzw. mit Placebo behandelten Teilnehmer eine Verminderung der Thrombozytenzahl bei 11 Patienten (33 %) bzw. 1 Patienten (3 %) beobachtet wurde, und dass bei 4 Patienten (12 %) bzw. keinem Patienten eine Thrombozytopenie auftrat.

In der unverblindeten Folgestudie (CS7) wurde bei 52 Patienten (79 %) eine bestätigte Verminderung der Thrombozytenzahl auf einen Wert unter dem Normalwert ($140 \times 10^9/l$) beobachtet, darunter 37 Patienten (74 %) in der Gruppe der nicht vorbehandelten Patienten. Bestätigte Verminderungen auf unter $100 \times 10^9/l$ wurden bei 33 Patienten (50 %) insgesamt beobachtet, darunter 24 (48 %) nicht vorbehandelte Patienten. In der unverblindeten Folgestudie brachen 11 Patienten die Behandlung aufgrund von Thrombozytopenie und plättchenbezogenen Ereignissen ab. Keiner dieser Patienten hatte ein bedeutendes Blutungsereignis und bei allen normalisierten sich die Thrombozytenzahlen nach Absetzen des Arzneimittels sowie ggf. einer Glukokortikoidtherapie (mit medizinischer Indikation) wieder. In dieser unverblindeten Folgestudie wurde bei 16 Patienten (24 %) eine verminderte Thrombozytenzahl und bei 14 Patienten (21 %) eine Thrombozytopenie berichtet.

In den gepoolten Daten der APPROACH-Studie und der CS7-Studie wurde bei 25 Patienten (29 %) eine verminderte Thrombozytenzahl und bei 18 (21 %) eine Thrombozytopenie berichtet.

Immunogenität

In den klinischen Phase-III-Studien (CS16 und APPROACH) fiel der Arzneimittelantikörpernachweis während der 6- bzw. 12-monatigen Therapie bei 16 % bzw. 33 % der Patienten positiv aus. Mit dem Nachweis von Arzneimittelantikörpern war keine Veränderung des Sicherheitsprofils oder des klinischen Ansprechens verbunden, soweit dies anhand der begrenzten Langzeitdaten ausgesagt werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

Reaktionen an der Injektionsstelle

Lokalreaktionen, definiert als umschriebene Hautreaktionen jeglicher Art an der Injektionsstelle, die mehr als 2 Tage persistieren, traten bei 79 % der mit Volanesorsen behandelten Patienten in der APPROACH-Studie und bei 81% der Patienten in ihrer unverblindeten Folgestudie (CS7) auf. Reaktionen an der Injektionsstelle traten in beiden Studien bei 80 % der mit Volanesorsen behandelten Patienten auf. Die meisten dieser Lokalreaktionen verliefen leicht bis mittelschwer und beinhalteten eines oder mehrere der folgenden Symptome: Erythem, Schmerzen, Juckreiz und/oder lokale Schwellung. Lokalreaktionen traten nicht bei allen Injektionen auf und führten in der Studie APPROACH bei einem Patienten sowie in der unverblindeten Folgestudie (CS7) bei 1 Patienten zum Studienabbruch.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt bisher keine klinischen Erfahrungen mit einer Überdosierung dieses Arzneimittels. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten genau überwacht und bei Bedarf supportiv behandelt werden. Die Symptome einer Überdosierung beschränken sich voraussichtlich auf konstitutionelle Symptome und Lokalreaktionen an der Injektionsstelle.

Der Nutzen einer Hämodialyse ist wahrscheinlich gering, da Volanesorsen sehr schnell in die Zellen aufgenommen wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10AX18.

Wirkmechanismus

Volanesorsen ist ein Antisense-Oligonukleotid, das die Bildung von Apolipoprotein C-III hemmt. Das Protein ApoC-III ist als Regulator sowohl des Triglyceridstoffwechsels als auch der hepatischen Clearance von Chylomikronen und anderen triglyceridreichen Lipoproteinen bekannt. Die selektive Bindung von Volanesorsen an die ApoC-III-mRNA (Messenger-RNA) innerhalb der 3'-UTR (untranslated region) an Basenposition 489–508 führt zum Abbau der mRNA. Die Bindung verhindert die Translation des Proteins ApoC-III, beseitigt so einen Inhibitor der Triglycerid-Clearance und ermöglicht den Abbau über einen LPL-unabhängigen Weg.

Pharmakodynamische Wirkungen

Beeinflussung der Lipidwerte durch Waylivra

Bei der klinischen Phase-III-Studie APPROACH mit FCS-Patienten reduzierte Waylivra Nüchtertriglyceride, Gesamtcholesterin, Non-HDL-Cholesterin, ApoC-III, ApoB-48 sowie den Triglyceridanteil der Chylomikronen und erhöhte den LDL-Cholesterin-, HDL-Cholesterin- und ApoB-Spiegel (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Mittlerer Ausgangswert und prozentuale Änderung der Lipidwerte von der Ausgangsuntersuchung bis Monat 3

Lipidparameter (ApoC-III, ApoB und ApoB-48 in g/l, Cholesterin und Triglyceride in mmol/l)	Placebo (n = 33)		Volanesorsen 285 mg (n = 33)	
	Ausgangswert	% Änderung	Ausgangswert	% Änderung
Triglyceride	24,3	+ 24 %	25,6	- 72 %
Gesamtcholesterin	7,3	+ 13 %	7,6	- 39 %
LDL-Cholesterin	0,72	+ 7 %	0,73	+ 139 %
HDL-Cholesterin	0,43	+ 5 %	0,44	+ 45 %
Non-HDL-Cholesterin	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 %
Triglyceride in Chylomikronen	20	+ 38 %	22	- 77 %

Kardiale Elektrophysiologie

Bei einer Arzneimittelkonzentration, die dem 4,1-fachen Spitzenspiegel (C_{max}) nach Injektion der maximal empfohlenen Dosis (285 mg s. c.) entsprach, war das frequenzkorrigierte QT-Intervall (QTc) nicht verlängert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Studie APPROACH mit FCS-Patienten

In der randomisierten, doppelt verblindeten, placebokontrollierten 52-wöchigen klinischen Multicenter-Studie APPROACH wurde Volanesorsen als subkutane Injektion (285 mg s. c.) bei 66 Patienten mit FCS geprüft (33 Patienten wurden mit Volanesorsen behandelt, 33 mit Placebo). Haupteinschlusskriterien waren die Diagnose eines FCS(Hyperlipoproteinämie Typ 1) mit

anamnestischem Nachweis einer Chylomikronämie durch Dokumentation eines milchigen Serums oder eines Nüchterntriglyceridspiegels ≥ 880 mg/dl.

Für die Diagnose FCS musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

a) Bestätigte Homozygotie, Compound- oder doppelte Heterozygotie für bekannte Funktionsverlustmutationen in Genen, die einen Typ 1 verursachen (z. B. LPL, APOC2, GPIHBP1 oder LMF1).

b) Post-Heparin-Plasma-LPL-Aktivität ≤ 20 % des Normalwertes.

Patienten, die Glybera in den letzten 2 Jahren vor dem Screening nahmen, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Neunzehn der 33 Patienten in der Volanesorsen-Gruppe beendeten die 12-monatige Behandlung. Dreizehn von ihnen benötigten eine Dosisanpassung/Therapiepause während der Studie. Von den 13 Patienten benötigten 5 eine Therapiepause, 5 eine Dosisanpassung und 3 sowohl eine Therapiepause als auch eine Dosisanpassung.

Das Durchschnittsalter betrug 46 Jahre (Bereich 20–75 Jahre, 5 Patienten ≥ 65 Jahre). 45 % der Patienten waren männlich, 80 % waren Weiße, 17 % Asiaten und 3 % Angehörige anderer Ethnien. Der durchschnittliche Body Mass Index lag bei 25 kg/m^2 . 76 % der Patienten hatten eine dokumentierte akute Pankreatitis in der Vorgeschichte, 15 % einen Diabetes mellitus, bei 21 % war in der Vorgeschichte eine Lipaemia retinalis verzeichnet, bei 23 % eruptive Xanthome. Das mittlere Alter bei Diagnosedstellung betrug 27 Jahre, bei 23 % der Patienten war keine der bekannten FCS-Genmutationen vorhanden.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie erhielten 55 % der Patienten Lipidsenker (48 % Fibrate, 29 % Fischöhlpräparate, 20 % HMG-CoA-Reduktase-Hemmer), 27 % erhielten Schmerzmittel, 20 % Thrombozytenaggregationshemmer und 14 % nahmen Nahrungsergänzungsmittel ein. Die Dauertherapie mit Lipidsenkern wurde während der gesamten Studiendauer konstant beibehalten. Die Patienten durften ab 4 Wochen vor dem Screening sowie während der Studie keine Plasmaapherese erhalten. 11 % der Patienten hatten zuvor (durchschnittlich 8 Jahre vor dem Beginn der jetzigen Studie) schon eine Gentherapie (Alipogenetiparvovec) zur Behebung ihres Lipoproteinlipasemangels erhalten. Nach einer 6-wöchigen Einlaufphase mit einer Diät lagen die durchschnittlichen Nüchterntriglycerid-Werte bei der Ausgangsuntersuchung bei 2209 mg/dl (25,0 mmol/l). Die Einhaltung der Einschränkungen bezüglich Diät und Alkohol wurde durch regelmäßige Beratungsgespräche unterstützt.

Waylivra bewirkte eine statistisch signifikante Reduktion der Triglyceridspiegel im Vergleich zu Placebo (primärer Wirksamkeitsendpunkt: prozentuale Änderung der Nüchterntriglyceride zwischen der Ausgangsuntersuchung und Monat 3); in einer Post-hoc-Auswertung zeigte sich außerdem eine geringere Pankreatitis-Inzidenz während der 52-wöchigen Behandlungsphase (Tabelle 4).

Am primären Wirksamkeitsendpunkt betrug der Behandlungseffekt bezüglich der mittleren prozentualen Änderung der Nüchterntriglyceride -94 % (95%-KI -122 , -67 %, $p < 0,0001$). Bei den Patienten, die Volanesorsen erhielten, wurde gegenüber dem Ausgangswert eine Verminderung um -77 % festgestellt (95%-KI -97 , -56) und bei den Placebo-Patienten eine Zunahme um 18 % (95%-KI -4 , $+39$ %) (Tabelle 4).

Tabelle 4: Mittlere Änderung der Nüchtertriglyceride von dem Ausgangswert bis Monat 3 in der placebokontrollierten Phase-III-Studie mit FCS-Patienten (APPROACH)

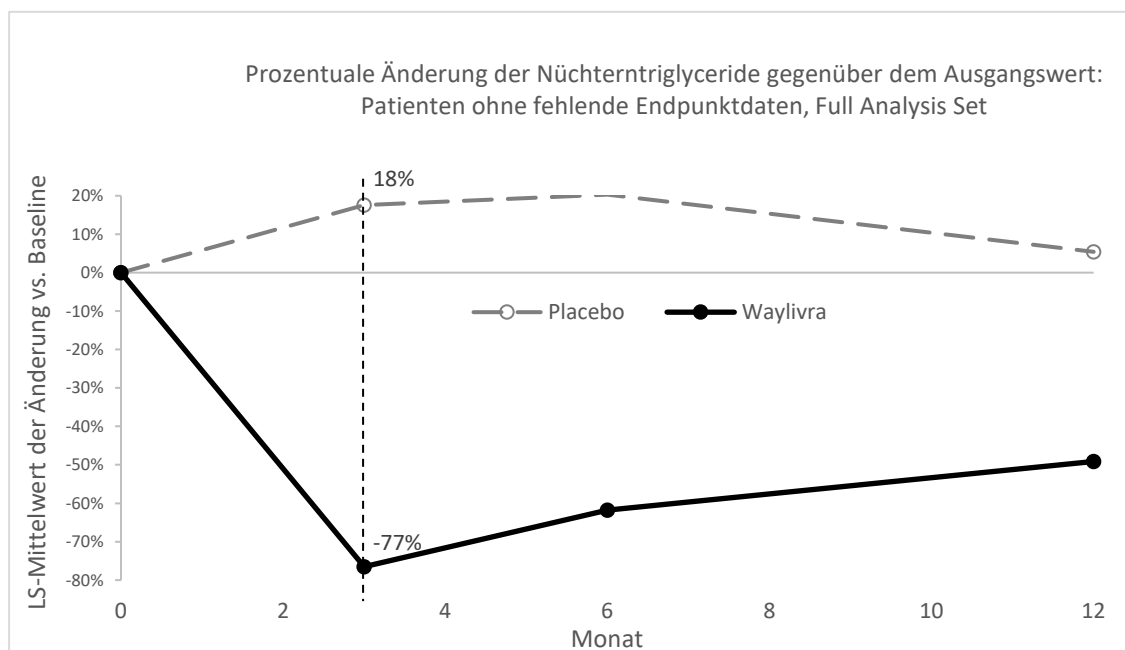
	Placebo (n = 33)	Volanesorsen 285 mg (n = 33)	Relativer Unterschied der Änderung im Vergleich zu Placebo
% Änderung, LS-Mittelwert [95%-KI]	+18 % [-4, +39]	-77 % [-97, -56]	-94 %* [-122, -67]
Abs. Änderung, LS-Mittelwert [95%-KI] mg/dl bzw. mmol/l	+92 [-301, +486] mg/dl +1 [-3, +5] mmol/l	-1.712 [-2.094, -1.330] mg/dl -19 [-24, -15] mmol/l	-1.804 [-2.306, -1.302] mg/dl -20 [-26, -15] mmol/l

*p < 0,0001 (primärer Wirksamkeitsendpunkt)

Unterschied = LS-Mittelwert von [%Änderung unter Volanesorsen – %Änderung unter Placebo] (ANCOVA-Modell)

Die lipidsenkende Wirkung trat rasch ein: eine Separation von Placebo war bereits nach 4 Wochen zu sehen, die maximale Wirkung war nach 12 Wochen erreicht und über die 52-wöchige Behandlungsphase wurde eine klinisch und statistisch signifikante Reduktion der Triglyceridspiegel aufrechterhalten (Abbildung 1). Die prozentuale Änderung der Nüchtertriglyceride im Volanesorsen-Arm unterschied sich nach 3, 6 und 12 Monaten signifikant von der im Placebo-Arm, wobei im Volanesorsen-Arm auch Patienten eingeschlossen waren, die die Behandlung nicht vollständig durchliefen, aber während der gesamten 52-wöchigen Studie zu den Untersuchungen kamen. Bezüglich der Stratifikationsfaktoren einer gleichzeitigen Anwendung von Omega-3-Fettsäuren oder Fibraten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Behandlungseffekt.

Abbildung 1:1 LS-Mittelwert der prozentualen Änderung der Nüchtertriglyceride in der Phase-III-Studie mit FCS-Patienten (APPROACH)



Dargestellt sind die LS-Mittelwerte der prozentualen Änderung der Nüchtertriglyceride gegenüber dem Ausgangswert, basierend auf den gemessenen Daten.

Unterschied = LS-Mittelwert von [%Änderung unter Volanesorsen – %Änderung unter Placebo] (ANCOVA-Modell)

p-Wert aus dem ANCOVA-Modell: < 0,0001 in Monat 3 (primärer Wirksamkeitsendpunkt), Monat 6 und Monat 12

Weitere Wirksamkeitsdaten zur Änderung der Triglyceridspiegel sind in Tabelle 5 zusammengestellt. Eine klinisch signifikante Reduktion der Triglyceridspiegel trat bei den meisten der mit Volanesorsen behandelten Patienten ein.

Tabelle 5: Weitere Ergebnisse zu den Änderungen der Triglyceridspiegel in der Studie APPROACH (primärer Endpunkt Monat 3)

Parameter in Monat 3^a	Placebo (n = 31)	Volanesorsen 285 mg (n = 30)
Prozentsatz der Patienten ^b mit Triglyceridspiegel < 750 mg/dl (8,5 mmol/l) im Nüchternplasma*	10 %	77 %
Prozentsatz der Patienten ^c mit ≥ 40 % Reduktion der Nüchterntriglyceride**	9 %	88 %

^a Der Endpunkt Monat 3 war definiert als Durchschnittswert der Nüchtermessungen aus Woche 12 (Tag 78) und Woche 13 (Tag 85). Wenn eine der Visiten fehlte, wurde die andere als Endpunkt verwendet.

^b Als Nenner für die Berechnung der Prozentsätze wurde die Gesamtzahl aller Patienten (Full Analysis Set) der jeweiligen Behandlungsgruppe gewählt, deren Nüchterntriglyceride bei der Ausgangsuntersuchung ≥ 750 mg/dl (8,5 mmol/l) lagen.

^c Als Nenner für die Berechnung der Prozentsätze wurde die Gesamtzahl aller Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe gewählt.

* $p = 0,0001$

** $p < 0,0001$

p-Werte aus einer logistischen Regression mit Behandlungsgruppe, Vorhandensein einer Pankreatitis und Begleittherapie mit Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten als Faktoren sowie den logarithmierten Nüchterntriglycerid-Ausgangswerten als Kovariable.

In der Studie APPROACH war die Zahl der Pankreatitiden unter Volanesorsen geringer als unter Placebo (4 Ereignisse bei 3 Patienten von 33 Patienten, die Placebo erhielten vs. 1 Ereignis bei 1 Patient von 33 Patienten, die Volanesorsen erhielten).

Die Analyse der Patienten mit rezidivierenden Pankreatitiden in der Vorgeschichte (≥ 2 Ereignisse in den 5 Jahren vor Studientag 1) ergab eine signifikante Reduktion der Pankreatitisschübe bei den mit Volanesorsen behandelten Patienten im Vergleich zur Placebo-Gruppe ($p = 0,0242$). In der Volanesorsen-Gruppe hatte keiner der 7 Patienten, bei denen in den vorausgegangenen 5 Jahren insgesamt 24 Pankreatitisepisoden diagnostiziert worden waren, einen Pankreatitisschub während der 52-wöchigen Studiendauer. In der Placebo-Gruppe traten dagegen bei 3 der 4 Patienten, bei denen in den vorausgegangenen 5 Jahren insgesamt 17 Pankreatitisepisoden diagnostiziert worden waren, insgesamt 4 Pankreatitisschübe während der 52-wöchigen Studiendauer auf.

Unverblindete Folgestudie mit FCS-Patienten

In der multizentrischen unverblindeten Phase-III-Folgestudie CS7 wird die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung und Langzeitanwendung von Volanesorsen bei Patienten mit FCS untersucht. Alle in diese Studie aufgenommenen Patienten hatten zuvor entweder an einer der Studien APPROACH und CS16 teilgenommen oder sind neue FCS-Patienten, die die Eignungsuntersuchungen durchlaufen hatten, bevor sie Volanesorsen in einer Dosis von einmal wöchentlich 285 mg oder eine aus Gründen der Sicherheit/Verträglichkeit verminderte, in ihrer Indexstudie festgelegte, Dosis erhielten. Insgesamt 68 Patienten wurden in dieser Studie behandelt, darunter 51 nicht vorbehandelte Patienten, 14 Patienten, die Volanesorsen in der Studie CS6 erhalten hatten und 3 Patienten, die Volanesorsen in der Studie CS16 erhalten hatten. Bei 50 Patienten wurde eine Therapiepause, bei 45 Patienten eine Dosisanpassung und bei 41 Patienten eine Therapiepause sowie eine Dosisanpassung vorgenommen.

Die Daten aus der Studie CS7 sind in Tabelle 6 dargestellt. Bei den Volanesorsen-Patienten der Studien APPROACH und CS16 betrug die prozentuale Änderung der Nüchtertriglyceride von der Ausgangsuntersuchung der Indexstudie bis Monat 3 der unverblindeten Folgestudie -49,2 % bzw. -64,9 %. Von der Ausgangsuntersuchung der Indexstudie bis Monat 6, Monat 12 und Monat 24 der Folgestudie betrug die prozentuale Änderung der Nüchtertriglyceride bei den Volanesorsen-Patienten der Studie APPROACH -54,8 %, -35,1 % bzw. -50,2 %.

Tabelle 6: Verlauf der Nüchtertriglyceridspiegel (Mittelwert (SD, SEM), mg/dl) in der Studie CS7 (N = 68)

Zeitpunkt	Nicht vorbehandelte Gruppe (Ausgangswert der unverblindeten Studie ^a , n = 51)			APPROACH-Volanesorsen (Ausgangswert der Indexstudie ^a , n = 14)			CS16-Volanesorsen (Ausgangswert der Indexstudie ^a , n = 3)		
	n	Mess- werte	% Änderung zum Ausgangs- wert	n	Messwerte	% Änderung zum Ausgangs- wert	n	Mess- werte	% Änderung zum Ausgangs- wert
Ausgangs- wert ^a	51	2.341 (1.193, 167)	–	14	2.641 (1.228, 328)	–	3	2.288 (1.524, 880)	–
Monat 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)
Monat 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)
Monat 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)
Monat 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)
Monat 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)
Monat 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)

^aFür die nicht vorbehandelten Patienten wurden die Ausgangswerte der unverblindeten Folgestudie CS7 gewählt, für die Volanesorsen-Patienten der Studien APPROACH und CS16 die Ausgangswerte der jeweiligen Indexstudie.

Ältere Patienten

Im Rahmen der klinischen Prüfung wurden 4 FCS-Patienten im Alter von 65 Jahren in randomisierten, kontrollierten Studien (Phase-II-Studie CS2: 1 Patient, APPROACH: 3 Patienten) sowie 6 Patienten ab 65 Jahren in der unverblindeten Folgestudie (CS7) untersucht. Insgesamt wurden in Bezug auf die Sicherheit oder Wirksamkeit keine Unterschiede zu jüngeren Patienten festgestellt, aber die Daten zur Subpopulation älterer Menschen sind begrenzt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Volanesorsen (Waylivra) eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien zum Familiären Chylomikronämie Syndrom in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die maximalen Plasmakonzentrationen werden in der Regel 2 bis 4 Stunden nach der subkutanen Injektion erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Volanesorsen betrug nach einer einmaligen subkutanen Injektion etwa 80 % (dürfte jedoch tatsächlich höher sein, da für die Bestimmung die AUC von 0 bis 24 Stunden verwendet wurde und Volanesorsen eine Halbwertszeit von > 2 Wochen hat).

Nach Gabe von einmal wöchentlich 285 mg bei FCS-Patienten wurde bei denjenigen Patienten, die keine Arzneimittelantikörper entwickelten, im Steady State ein geometrischer Mittelwert (Variationskoeffizient) für die C_{\max} von 8,92 $\mu\text{g/ml}$ (35 %), für die $\text{AUC}_{0-168\text{h}}$ von 136 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (38 %) und für die C_{Tal} von 127 ng/ml (58 %) ermittelt. Unter dem alternativen Dosisschema von 285 mg Volanesorsen alle zwei Wochen wurde ein $C_{\text{Tal,SS}}$ von etwa 58,0 ng/ml sowie vergleichbare C_{\max} und AUC-Werte wie bei der wöchentlichen Dosisgabe erreicht.

Verteilung

Nach subkutaner Injektion verteilte sich Volanesorsen bei allen untersuchten Spezies rasch und weiträumig in den Geweben. Das Verteilungsvolumen im Steady State (V_{SS}) wurde bei FCS-Patienten mit 330 l bestimmt. Volanesorsen unterliegt einer hohen, konzentrationsunabhängigen Plasmaproteinbindung (> 98 %).

In-vitro-Studien zeigen, dass Volanesorsen kein Substrat oder Inhibitor von P-Glykoprotein (P-GP), Brustkrebsresistenzprotein (BCRP), organischen Anionen-Transporterpolypeptiden OATP1B1 und OATP1B3, Gallensäuretransportern (BSEP) sowie organischen Kationentransportern OCT1 und OCT2 ist.

Biotransformation

Volanesorsen ist kein Substrat des CYP-Metabolismus. Es wird im Gewebe von Endonukleasen zu kürzeren Oligonukleotiden abgebaut, die dann als Substrate von Exonukleasen weiter verstoffwechselt werden. In der Zirkulation liegt Volanesorsen hauptsächlich in unveränderter Form vor.

In-vitro-Studien zeigen außerdem, dass Volanesorsen kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4 und kein Induktor von CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4 ist.

Elimination

Die Elimination erfolgt sowohl durch die Metabolisierung im Gewebe als auch durch renale Exkretion. Die Wiederfindungsrate der Ausgangssubstanz im Urin ist gering: weniger als 3 % einer subkutan applizierten Dosis werden innerhalb von 24 Stunden nach der Injektion nachgewiesen. Die Ausgangssubstanz sowie kürzerkettige Metaboliten (Penta-, Hexa- und Heptamere) machten etwa 26 % bzw. 55 % der im Urin wiedergefundenen Oligonukleotide aus. Nach subkutaner Injektion beträgt die terminale Halbwertszeit etwa 2 bis 5 Wochen.

Bei Tieren erfolgte die Elimination von Volanesorsen sehr langsam und hauptsächlich durch renale Exkretion. Dies zeigt, dass die rasche Plasmaclearance hauptsächlich auf die Aufnahme in die Gewebe zurückzuführen ist. Beim Menschen wurden im Urin sowohl Volanesorsen als auch die kürzeren Oligonukleotid-Metaboliten (überwiegend durch 3'- oder 5'-Deletionen entstandene Heptamer-Metaboliten) nachgewiesen.

Linearität/Nichtlinearität

Die Untersuchung der Pharmakokinetik nach Einzel- und Mehrfachgabe bei gesunden Probanden sowie Patienten mit Hypertriglyceridämie zeigt, dass die C_{\max} von Volanesorsen über einen Dosisbereich von 100 bis 400 mg dosisproportional ist, während die AUC in diesem Bereich etwas überproportional zur Dosis zunimmt. Der Steady State wurde etwa 3 Monate nach dem Beginn der Therapie mit Volanesorsen erreicht. Die Talspiegel zeigten eine Akkumulation (7- bis 14-fach), während die C_{\max} und AUC nach wöchentlicher subkutaner Injektion im Dosisbereich 200 bis 400 mg wenig bis gar nicht zunahmten. Unter einer Dosis von 50 bis 100 mg wurde eine gewisse Akkumulation für AUC und C_{\max} beobachtet. Da die vorgesehene Dosis bei 285 mg alle zwei Wochen oder bei wöchentlich 142,5 mg liegt, ist unter klinischen Bedingungen nur mit einer geringfügigen Zunahme der C_{\max} und AUC nach mehrfacher Gabe zu rechnen.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Ergebnisse einer populationspharmakokinetischen Analyse sprechen dafür, dass eine leichte bis mittelschwere Einschränkung der Nierenfunktion keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die systemische Volanesorsen-Exposition hat. Daten von Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion liegen nicht vor.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von Volanesorsen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist nicht bekannt.

Alter, Geschlecht, Körpergewicht und ethnische Zugehörigkeit

Nach den Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Analyse haben Alter, Körpergewicht, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit keine klinisch relevante Auswirkung auf die Volanesorsen-Exposition. Von Patienten über 75 Jahren sind nur wenige Daten verfügbar.

Beeinflussung der Pharmakokinetik durch Volanesorsen-Antikörper

Die Ausbildung von Volanesorsen-bindenden Antikörpern erhöht den Gesamttalspiegel offenbar 2- bis 19-fach.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur pharmakologischen Unbedenklichkeit, Genotoxizität, Kanzerogenität sowie Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Studien mit Javaneraffen wurde nach wiederholter Gabe eine dosis- und zeitabhängige Abnahme der Thrombozytenzahlen beobachtet. Diese Abnahme geschah allmählich, sie war selbsterhaltend und führte nicht zu unerwünschten Ereignissen. Bei einzelnen Affen aus der mit dem Arzneimittel behandelten Gruppe wurde in der neunmonatigen Studie bei klinisch relevanten Expositionen eine schwere Thrombozytopenie festgestellt. Dies wurde auch in klinischen Studien beobachtet. Die Thrombozytenzahlen fielen dabei nicht abrupt ab, sie erreichten Werte unter $50 \times 10^9/l$. Wurde die Behandlung abgebrochen, erholten sich die Thrombozytenzahlen, fielen jedoch bei einigen Affen erneut unter $50 \times 10^9/l$ ab, nachdem die Therapie wieder aufgenommen wurde. Auch in Nagerstudien mit wiederholten Gaben wurden verminderte Thrombozytenwerte beobachtet. Der Pathomechanismus der beobachteten Thrombozytopenien ist bisher nicht bekannt.

In den nichtklinischen Studien war der Volanesorsen-Spiegel in der Milch laktierender Mäuse sehr niedrig. Die Konzentrationen in der Milch der Mäuse lag mehr als 800-fach unter den wirksamen Gewebekonzentrationen in der Leber der Muttertiere. Aufgrund der schlechten oralen

Bioverfügbarkeit von Volanesorsen ist es unwahrscheinlich, dass durch die geringen Konzentrationen in der Muttermilch eine systemische Exposition durch Stillen zustande kommt (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

Das Arzneimittel kann aus der Kühlung genommen und in der Originalverpackung bis zu 6 Wochen lang bei Raumtemperatur (unter 30 °C) aufbewahrt werden. In diesem 6-wöchigen Zeitraum kann es nach Bedarf zwischen Kühlschranks- und Raumtemperatur (bis 30 °C) gehalten werden. Wenn das Arzneimittel nicht innerhalb von 6 Wochen nach der ersten Entnahme aus der Kühlung verwendet worden ist, muss es sofort verworfen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2–8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Einzeldosis-Fertigspritze aus Typ-I-Glas mit silikonisiertem Chlorbutylgummistopfen und aufgesteckter Kanüle mit Nadelschutzkappe. Die Spritzenfüllung erlaubt die Abgabe von 1,5 ml Lösung.

Packungen mit einer Fertigspritze oder Bündelpackung mit 4 Fertigspritzen (4 Packungen mit je 1 Fertigspritze).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Arzneimittel muss vor der Anwendung einer Sichtprüfung unterzogen werden. Die Lösung muss klar und farblos bis leicht gelblich sein. Wenn sie trüb ist oder sichtbare Partikel enthält, darf sie nicht zur Injektion verwendet werden und das Arzneimittel muss an die Apotheke zurückgegeben werden. Jede Fertigspritze darf nur einmal verwendet werden und muss dann entsprechend den öffentlichen Regeln in einen Sicherheitsbehälter für spitze/scharfe Gegenstände entsorgt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. Mai 2019
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Februar 2022

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2)

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen [marketing authorisation holder (MAH)] führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Waylivra in den einzelnen Mitgliedsstaaten hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH, Marketing Authorisation Holder) das endgültige Schulungsmaterial, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Vertriebsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms mit der zuständigen nationalen Behörde abzustimmen.

Ziel des Programms ist es, Informationen über die Risiken von Thrombozytopenie und Blutungen bereitzustellen; Beratung bei der Überwachung der Thrombozyten und Bereitstellung von Einzelheiten zum Algorithmus für die Anpassung der Dosisfrequenz.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Waylivra vertrieben wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe, Patienten und Pflegepersonen, von denen erwartet wird, dass sie Waylivra verschreiben, verteilen und anwenden, Zugang zu folgendem Schulungspaket haben/das folgende Schulungspaket erhalten:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Informationspakete für Patienten

- **Das Schulungsmaterial für Ärzte** hat folgendes zu enthalten:
 - die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
 - einen Leitfaden für Fachleute im Gesundheitswesen

- **Der Leitfaden für Fachleute im Gesundheitswesen** hat folgendes zu enthalten:
 - Relevante Informationen zu Thrombozytopenie und schweren Blutungen
 - Angaben zur Population mit erhöhtem Risiko für Thrombozytopenie und Blutungen (z. B. Personen mit einem Gewicht von weniger als 70 kg) und Patienten, bei denen Waylivra kontraindiziert ist (d. h. Patienten mit chronischer oder ungeklärter Thrombozytopenie)
 - Empfehlungen zur Überwachung der Thrombozyten, einschließlich Empfehlungen zur Dosisanpassung vor und während der Behandlung.
 - Patienten sind auf die Möglichkeit einer Thrombozytopenie hinzuweisen und dass sie bei Anzeichen von Blutungen sofort einen Arzt aufsuchen müssen. Die Patienten müssen daran erinnert werden, die Patientenbroschüre und den Leitfaden für Patienten/Pflegepersonen zu lesen.
 - Die Behandlungsdauer für eine einzelne Verschreibung muss der Dosierungs- und Überwachungshäufigkeit einer Volanesorsen-Behandlung angemessen sein und deren Einhaltung unterstützen.
 - Informationen zum FCS-Register und zur Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung [post authorisation safety study (PASS)]-Studie sowie zur Bedeutung des Beitrags zu diesen Studien.

- **Das Informationspaket für Patienten** hat folgendes zu enthalten:
 - Patienteninformation
 - Leitfaden für Patienten/ Pflegepersonen

- **Der Leitfaden für Patienten/Pflegepersonen** hat folgendes zu enthalten:
 - Relevante Informationen zu Thrombozytopenie und schweren Blutungen
 - Bedeutung der Überwachung der Thrombozyten Spiegel
 - Möglicher Bedarf für Dosisanpassungen oder Behandlungspausen aufgrund der Thrombozyten-Untersuchungsergebnisse
 - Sie müssen sich der Anzeichen einer Thrombozytopenie bewusst sein und dass es wichtig ist, sofortige ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen
 - Informationen zum FCS-Register und zur PASS-Studie sowie Ermutigung zur Teilnahme an diesen Studien.
 - Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen an das medizinische Fachpersonal/Ärzte

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER BESONDEREN BEDINGUNGEN

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
<p data-bbox="193 188 1235 224">Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung(en) nach der Zulassung (PASS):</p> <p data-bbox="193 224 1235 430">Der Antragsteller hat eine auf einem Register basierende Studie durchzuführen und deren Ergebnisse einzureichen, zur Beurteilung der Sicherheit von Waylivra bei FCS-Patienten mit Thrombozytopenie und Blutungen (einschließlich Inzidenzrate, Schweregrad und Ergebnisse) gemäß Dosisempfehlung und Dosisalgorithmus sowie zur Untersuchung der Adhärenz mit Überwachung der Thrombozyten und Anforderungen hinsichtlich der Dosisanpassung.</p> <p data-bbox="193 465 1235 533">Der Antragsteller wird die langfristige Nachbeobachtung der Patienten im Register sicherstellen.</p>	<p data-bbox="1235 188 1444 224">Q3 2026</p>

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – EINZELPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Waylivra 285 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Volanesorsen

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Lösung enthält 200 mg Volanesorsen-Natrium, entsprechend 190 mg Volanesorsen.
Jede Einzeldosis-Fertigspritze enthält 285 mg Volanesorsen in 1,5 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure und Natriumchlorid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Fertigspritze

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Einmalgebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Kann bis zu 6 Wochen lang bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.

Erstmals aus der Kühlung entnommen am:

Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Waylivra

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – BÜNDELPACKUNG MIT BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Waylivra 285 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Volanesorsen

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Lösung enthält 200 mg Volanesorsen-Natrium, entsprechend 190 mg Volanesorsen.
Jede Einzeldosis-Fertigspritze enthält 285 mg Volanesorsen in 1,5 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure und Natriumchlorid

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze
Bündelpackung: 4 Fertigspritzen (4 Packungen mit je 1 Fertigspritze)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Einmalgebrauch
Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Kann bis zu 6 Wochen lang bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.

Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Waylivra

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INNENKARTON – BÜNDELPACKUNG OHNE BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Waylivra 285 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Volanesorsen

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Lösung enthält 200 mg Volanesorsen-Natrium, entsprechend 190 mg Volanesorsen.
Jede Einzeldosis-Fertigspritze enthält 285 mg Volanesorsen in 1,5 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure und Natriumchlorid

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze
1 Fertigspritze. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Einmalgebrauch
Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Kann bis zu 6 Wochen lang bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.

Erstmals aus der Kühlung entnommen am:

Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Waylivra

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Waylivra 285 mg Injektionslösung
Volanesorsen
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Waylivra 285 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Volanesorsen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Waylivra und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Waylivra beachten?
3. Wie ist Waylivra anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Waylivra aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Waylivra und wofür wird es angewendet?

Waylivra enthält den Wirkstoff Volanesorsen und wird zur unterstützenden Behandlung der Krankheit Familiäre Chylomikronämie Syndrom (FCS) eingesetzt. Die FCS ist eine erbliche Erkrankung, bei der bestimmte Fette, die sogenannten Triglyceride, in abnorm hoher Konzentration im Blut vorhanden sind. Dadurch kann es zu einer Bauchspeicheldrüsenentzündung mit starken Schmerzen kommen. Zusammen mit einer fettarmen Diät hilft Waylivra die Triglycerid-Konzentration in Ihrem Blut zu vermindern.

Waylivra kann gegeben werden, nachdem Sie bereits andere Medikamente erhalten haben, die zur Senkung des Triglyceridspiegels im Blut verwendet wurden, ohne dass diese viel Wirkung zeigten.

Sie erhalten Waylivra nur, wenn die genetischen Tests bestätigt haben, dass Sie FCS haben und Ihr Risiko für Pankreatitis als sehr hoch angesehen wird.

Während der Behandlung mit Waylivra müssen Sie die stark fettreduzierte Diät, die Ihr Arzt Ihnen verordnet hat, weiterhin einhalten.

Dieses Arzneimittel ist zur Behandlung von Patienten ab 18 Jahren vorgesehen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Waylivra beachten?

Waylivra darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Volanesorsen oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine sogenannte Thrombozytopenie, also zu wenige Blutplättchen im Blut haben (weniger als $140 \times 10^9/l$). Dies kann sich dadurch bemerkbar machen, dass Verletzungen bei Ihnen sehr lange nachbluten (eine Hautabschürfung beispielsweise mehr als 5–6 Minuten). Ihr Arzt wird Ihr Blut darauf untersuchen, bevor die Behandlung mit Waylivra begonnen wird. Möglicherweise wissen Sie bis zu diesem Zeitpunkt nicht, dass Sie diese Störung haben oder wodurch sie verursacht sein könnte.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft oder Sie sich darüber nicht sicher sind, fragen Sie vor der Anwendung von Waylivra bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie vor der Anwendung von Waylivra mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie eines der folgenden Gesundheitsprobleme haben oder schon einmal hatten:

- sehr hohe Triglyceridwerte, die nicht auf die FCS zurückzuführen sind.
- eine niedrige Anzahl an Blutplättchen (Thrombozyten). Dies sind Blutzellen, die die Blutstillung unterstützen, indem sie zu einem kleinen Klumpen verkleben. Vor Ihrer Behandlung mit diesem Arzneimittel wird Ihr Arzt Ihnen Blut abnehmen und die Zahl der Blutplättchen messen.
- jegliche Leber- oder Nierenkrankheiten.

Blutuntersuchungen

Vor Ihrer Behandlung mit diesem Arzneimittel wird Ihr Arzt Ihnen Blut abnehmen und die Zahl der Blutplättchen messen. Auch während der Behandlung wird er die Blutplättchen regelmäßig kontrollieren.

Suchen Sie sofort Ihren Arzt auf, wenn Hinweiszeichen für eine Verminderung der Blutplättchen auftreten: ungewöhnliche oder anhaltende Blutungen, kleine rote Punkte auf der Haut (sog. Petechien), unbegründete Blutergüsse, Blutungen, die nicht wieder aufhören, Nasenbluten oder Nackensteifigkeit oder starke Kopfschmerzen.

Ihr Arzt kann auch alle 3 Monate einen Bluttest durchführen, um Sie auf Anzeichen einer Schädigung Ihrer Leber zu untersuchen. Sie sollten unverzüglich Ihren Arzt aufsuchen, wenn Anzeichen einer Leberschädigung auftreten, wie z. B. Gelbfärbung der Haut und der Augäpfel, Bauchschmerzen oder Schwellungen im Bauchraum, Übelkeit oder Erbrechen, Verwirrtheit oder ein allgemeines Gefühl von Unwohlsein.

Falls erforderlich, kann Ihr Arzt eine Änderung der Injektionsabstände oder eine Unterbrechung der Behandlung anordnen. Es kann notwendig sein, einen auf Blutkrankheiten spezialisierten Arzt aufzusuchen, um festzustellen, ob Sie die Behandlung mit Waylivra fortsetzen sollten oder nicht.

Urintests

Ihr Arzt kann alle 3 Monate einen Urintest und/oder Bluttest durchführen, um nach Anzeichen von Nierenschädigungen zu suchen. Sie sollten unverzüglich Ihren Arzt aufsuchen, wenn Anzeichen von Nierenschädigungen auftreten, wie z. B. Schwellungen der Knöchel, Beine und Füße, Ausscheiden von weniger Urin als üblich, Kurzatmigkeit, Übelkeit, Verwirrtheit oder das Gefühl großer Müdigkeit oder Benommenheit.

Diät

Sie sollten die Behandlung mit diesem Arzneimittel erst dann beginnen, wenn Sie eine Diät zur Senkung Ihrer Triglycerid-Blutspiegel einhalten, und es ist wichtig, dass Sie diese triglyceridsenkende Diät auch während der Behandlung mit Waylivra fortführen.

Kinder und Jugendliche

Waylivra darf bei Patienten unter 18 Jahren nicht angewendet werden. Die Anwendung von Waylivra bei Patienten unter 18 Jahren wurde nicht in Studien untersucht.

Anwendung von Waylivra zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie bereits mit einem der folgenden Mittel behandelt werden:

- Arzneimittel zur Vorbeugung gegen Blutgerinnsel, z. B. Acetylsalicylsäure, Dipyridamol oder Warfarin.
- sonstige Arzneimittel, die die Blutgerinnung beeinflussen können, z. B. nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) wie Ibuprofen, Arzneimittel zur Vorbeugung von Herzinfarkten oder Schlaganfällen (z. B. Clopidogrel, Ticagrelor oder Prasugrel), Antibiotika wie z. B. Penicillin, Arzneimittel wie Ranitidin (zur Verminderung der Magensäure) oder Chinin (zur Behandlung der Malaria).
- Arzneimittel, die Leberprobleme verursachen können, z. B. Paracetamol.

Anwendung von Waylivra zusammen mit Alkohol

Die Auswirkungen einer Anwendung von Waylivra zusammen mit Alkohol sind nicht bekannt. Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel sollten Sie aufgrund von Leberproblemen Alkohol daher meiden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten schwanger zu sein oder beabsichtigen schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Es wird empfohlen, die Anwendung von Waylivra während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Ob Waylivra in die Muttermilch übergeht, ist nicht bekannt. Wir empfehlen Ihnen mit Ihrem Arzt über das Stillen zu sprechen, um herauszufinden, was das Beste für Sie und Ihr Kind ist.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Waylivra Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Waylivra anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Vor der Anwendung dieses Medikaments werden andere Ursachen für einen hohen Triglyceridspiegel, wie Diabetes oder Schilddrüsenprobleme, von Ihrem Arzt ausgeschlossen.

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie oft Sie das Arzneimittel injizieren sollen. In Abhängigkeit von Ihren Blutwerten und Urinuntersuchungen oder dem Auftreten von Nebenwirkungen kann er die Abstände der Injektionen verändern oder die Behandlung eine Zeit lang oder dauerhaft unterbrechen.

Sie bzw. Ihre Pflegeperson erhalten eine Schulung, damit Sie lernen, wie Waylivra entsprechend der Anleitung in dieser Patienteninformation anzuwenden ist. Waylivra wird unter die Haut injiziert

(subkutane oder s.c.-Anwendung), wie Ihr Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihr Apotheker es Ihnen gezeigt hat. Achten Sie darauf, die gesamte in der Spritze enthaltene Flüssigkeit zu injizieren. Jede Fertigspritze zum Einmalgebrauch ergibt eine Dosis von 285 mg des Arzneimittels in 1,5 ml Lösung.

Für die Anwendung dieses Arzneimittels ist es wichtig, dass Sie die Gebrauchshinweise lesen, verstehen und genau befolgen.

Die Gebrauchshinweise finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage.

Wenn Sie eine größere Menge von Waylivra angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viel Waylivra injiziert haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder suchen Sie sofort eine Notfallambulanz auf, auch wenn Sie keine Beschwerden haben.

Wenn Sie die Anwendung von Waylivra vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, fragen Sie Ihren Arzt, wann Sie die nächste Dosis injizieren sollen. Wenn eine Dosis versäumt wird und dies innerhalb von 48 Stunden bemerkt wird, ist die versäumte Dosis so schnell wie möglich zu verabreichen. Wenn dies nicht innerhalb von 48 Stunden bemerkt wird, ist die versäumte Dosis zu überspringen und die nächste geplante Injektion zu verabreichen. Innerhalb von 2 Tagen darf nicht mehr als eine Dosis injiziert werden.

Wenn Sie die Anwendung von Waylivra abbrechen

Brechen Sie die Anwendung von Waylivra nicht ab, ohne dies zuvor mit Ihrem Arzt zu besprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt:

- Symptome, die auf eine verminderte Anzahl der Blutplättchen (Blutplättchen sind Zellen, die für die Blutstillung wichtig sind) hindeuten. Suchen Sie sofort Ihren Arzt auf, wenn Anzeichen für eine Verminderung der Blutplättchen auftreten: ungewöhnliche oder anhaltende Blutungen, kleine rote Punkte auf der Haut (sog. Petechien), unbegründete Blutergüsse, Blutungen, die nicht wieder aufhören, Nasenbluten oder Nackensteifigkeit oder starke Kopfschmerzen.

Andere Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen)

- Reaktionen an der Injektionsstelle (Ausschlag, Schmerzen, Rötung, Überwärmung oder Wärme, Trockenheit, Schwellung, Juckreiz, Kribbeln, Verhärtung, Quaddeln, Blasenbildung, Pustel, Bluterguss, Blutung, Taubheitsgefühl, Blässe, veränderte Hautfarbe oder Brennen an der Injektionsstelle). Sie können das Risiko für Lokalreaktionen senken, indem Sie Waylivra vor der Injektion Raumtemperatur annehmen lassen und nach der Injektion Eis auf die Einstichstelle auflegen.
- Kopfschmerzen
- Muskelschmerzen
- Schüttelfrost

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Ungewöhnlich hohe Anzahl weißer Blutkörperchen im Blut

- Ungewöhnlich geringe Anzahl weißer Blutkörperchen im Blut (Lymphopenie)
- ungewöhnlich leichte oder übermäßige Bildung von Blutergüssen oder Blutergüsse ohne offensichtliche Ursache
- Hautausschlag durch Einblutungen in die Haut, Blutung aus dem Zahnfleisch oder Mund, Blut im Urin oder Stuhl, Nasenbluten, ungewöhnlich starke Menstruationsblutung
- allergische Reaktion (Überempfindlichkeitsreaktion) mit Symptomen wie Hautausschlag, Gelenksteifigkeit oder Fieber
- Blut oder Eiweiß im Urin
- veränderte Blutwerte, wie zum Beispiel:
 - o erhöhte Konzentration bestimmter Substanzen im Blut: Kreatinin, Harnstoff, Transaminasen, Leberenzyme
 - o Verlängerung der Blutgerinnungszeit
 - o Abfall der Hämoglobinkonzentration im Blut
 - o Abnahme der Blutmenge, die pro Zeiteinheit die Nieren durchläuft
- Diabetes mit Symptomen wie verstärkter Durst, häufiges Wasserlassen (insbesondere nachts), extremer Hunger, starke Müdigkeit, unerklärlicher Gewichtsverlust
- Schlafstörungen
- Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Ameisenlaufen auf der Haut, Schwächegefühl oder Ohnmacht, Schwindelgefühl oder Zittern
- Sehstörungen wie Lichtblitze oder kurze, vorübergehende Blindheit auf einem Auge, Einblutung unter die Augenoberfläche, Verschwommensehen
- Bluthochdruck
- Hitzewallung, verstärktes Schwitzen, nächtliches Schwitzen, Hitzegefühl, Schmerzen, grippeartiges Krankheitsbild oder allgemeines Krankheitsgefühl
- Husten, erschwerte Atmung, verstopfte Nase, Schwellung des Rachens, pfeifende Atmung
- Übelkeit oder Erbrechen, Mundtrockenheit, Durchfall, Schwellung von Nacken, Gesicht oder Zahnfleisch, Magenschmerzen, Blähbauch, Verdauungsstörung
- Hautrötung, Ausschlag, Pusteln, Hautverdickung oder -vernarbung, Nesselausschlag mit Juckreiz (Urtikaria)
- Schmerzen in Händen oder Füßen, Schmerzen in den großen Gelenken der Arme und Beine einschließlich der Ellenbogen, Handgelenke, Knie und Fußgelenke, Schmerzen oder Steifigkeit in anderen Gelenken, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Kieferschmerzen, Muskelkrämpfe oder sonstige körperlichen Schmerzen
- ausgeprägte Müdigkeit (Fatigue), Schwäche oder Energiemangel, Wassereinlagerung im Gewebe, nicht durch Herzbeschwerden verursachte Brustschmerzen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Waylivra aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Spritzenetikett nach „Verwendbar bis“ und „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Beachten Sie bitte, dass sich das Verfalldatum auf den letzten Tag des angegebenen Monats bezieht.

Im Kühlschrank lagern (2–8 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank kann Waylivra in der Originalverpackung bis zu 6 Wochen lang bei Raumtemperatur (bis 30 °C) aufbewahrt werden. In diesem Zeitraum kann das Arzneimittel nach Bedarf bei Raumtemperatur aufbewahrt oder in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Notieren Sie in dem dafür vorgesehenen Feld auf dem Umkarton das Datum, an dem Sie die Packung erstmals aus dem Kühlschrank genommen haben. Wenn Sie das Arzneimittel nicht innerhalb von 6 Wochen nach der ersten Entnahme aus dem Kühlschrank verbraucht haben, werfen Sie es. Wenn das Verfalldatum auf dem Spritzenetikett während des 6-wöchigen Zeitraums bei Raumtemperatur abläuft, verwenden Sie die Spritze nicht mehr und werfen Sie sie.

Sie dürfen das Arzneimittel nicht verwenden, wenn die Lösung trüb ist oder Partikel enthält. Die Lösung sollte klar und farblos bis leicht gelblich sein.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Waylivra enthält

- Der Wirkstoff ist Volanesorsen. Ein ml enthält 200 mg Volanesorsen-Natrium, entsprechend 190 mg Volanesorsen. Jede Einzeldosis-Fertigspritze enthält 285 mg Volanesorsen in 1,5 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid und Salzsäure (zur Anpassung des Säuregrades, siehe Information zu „Natrium“ in Abschnitt 2).

Wie Waylivra aussieht und Inhalt der Packung

Waylivra ist als Kartonpackung mit einer Einzeldosis-Fertigspritze mit Nadel und Nadelschutzkappe erhältlich. Die Spritze enthält eine klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung in einer Menge, die ausreicht, um bei vollständigem Durchdrücken des Spritzenkolbens 1,5 ml Lösung abzugeben.

Waylivra ist erhältlich in Einzelpackungen mit je 1 Fertigspritze oder in Bündelpackungen mit 4 Fertigspritzen (4 Packungen mit je 1 Fertigspritze).

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

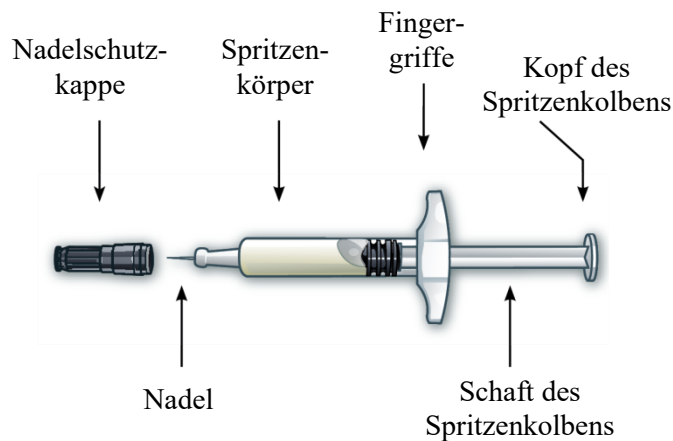
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur: <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Gebrauchshinweise

Waylivra wird mit einer Einweg-Fertigspritze zum Einmalgebrauch unter die Haut injiziert.

Sie dürfen Waylivra erst injizieren, wenn Sie die nachfolgend beschriebene Vorgehensweise genau verstanden haben. Wenn Sie Fragen zur Injektion von Waylivra haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

Die einzelnen Elemente der Fertigspritze



Vorbereitung der Injektion

1. Hände waschen und Materialien bereitstellen

Waschen Sie Ihre Hände gründlich (mindestens 3 Minuten lang) mit Seife und trocknen Sie sie gut ab. Stellen Sie die folgenden Gegenstände auf einer sauberen, ebenen Arbeitsfläche in einem gut beleuchteten Bereich bereit.

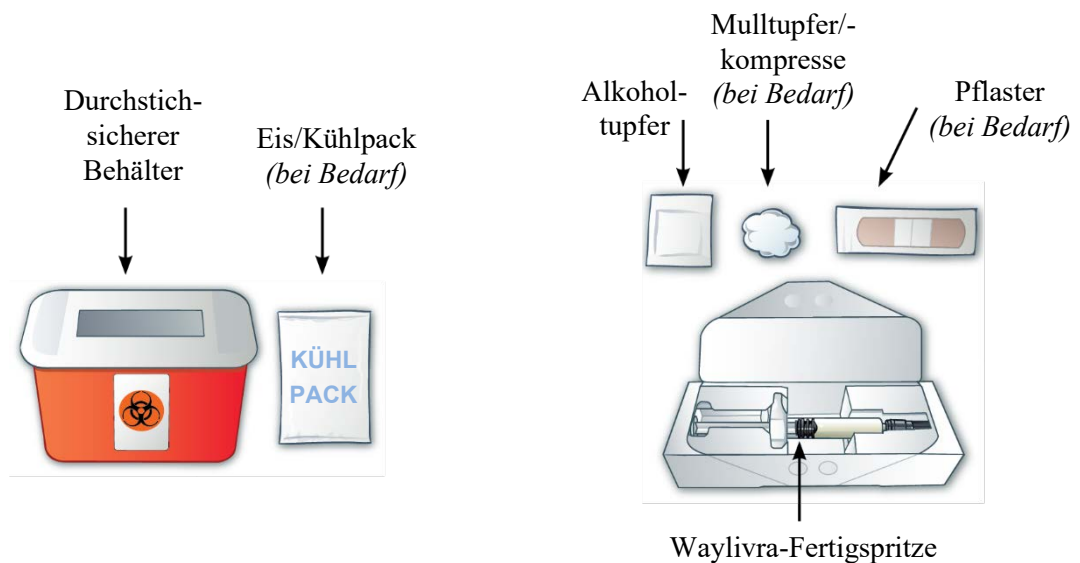


Abbildung A

2. Injektionslösung Raumtemperatur annehmen lassen

Wenn Sie die Spritze im Kühlschrank aufbewahrt haben, nehmen Sie sie mindestens 30 Minuten vor der Injektion aus dem Kühlschrank, damit sie Raumtemperatur annehmen kann.

Die Injektion von kalter Flüssigkeit kann Lokalreaktionen wie Schmerzen, Hautrötung oder Schwellung an der Injektionsstelle hervorrufen.

Die Spritze darf **nicht** auf andere Weise (z. B. in warmem Wasser oder in der Mikrowelle) erwärmt werden.



Abbildung B

3. Verfalldatum überprüfen

Prüfen Sie das Verfalldatum auf dem Umkarton.

Das Verfalldatum auf der Packung gilt für die Haltbarkeit des Arzneimittels im Kühlschrank.

Das Datum, an dem Sie die Packung erstmals aus dem Kühlschrank genommen haben, sollte in dem dafür vorgesehenen Feld auf dem Umkarton notiert sein.

Sie dürfen Waylivra **nicht** verwenden, wenn das Verfalldatum überschritten ist oder die Spritze schon länger als 6 Wochen bei Raumtemperatur gelagert wurde. Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, um einen neuen Arzneimittelvorrat zu erhalten.

4. Spritze entnehmen und inspizieren

Öffnen Sie den Umkarton und nehmen Sie die Spritze aus der Packung: Greifen Sie den Spritzenkörper und ziehen Sie ihn gerade heraus (Abbildung C).

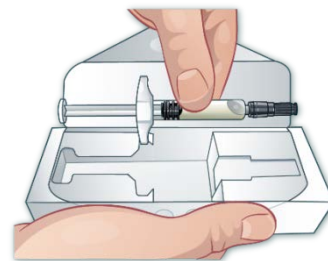
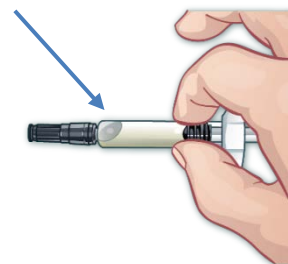


Abbildung C

Sehen Sie sich die Flüssigkeit in der Spritze an. Das Arzneimittel muss klar und farblos bis leicht gelblich sein. Eine große Luftblase in der Spritze ist normal (Abbildung D).

Versuchen Sie **nicht**, die Luftblase vor der Injektion zu entfernen. Die Lösung kann unbedenklich mit der Luftblase injiziert werden.



Sie dürfen die Fertigspritze **nicht** verwenden, wenn die Flüssigkeit trüb ist oder Schwebstoffe enthält.

Abbildung D

5. Injektionsstelle wählen

Für die Selbstinjektion:

Bauch – der in der Abbildung dargestellte Bereich mit Ausnahme von etwa 5 cm um den Nabel herum.

Oberschenkel – der dargestellte mittlere Bereich der Vorderseite (Abbildung E).

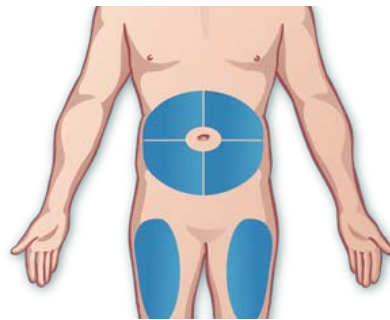


Abbildung E

Wenn Pflegekräfte einer anderen Person die Injektion verabreichen, zusätzlich zu den genannten Bereichen:

Arme – der dargestellte Bereich der Oberarmrückseite (Abbildung F)

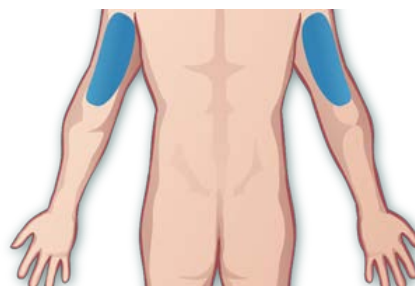


Abbildung F

Für alle Injektionen gilt:

Wechseln Sie bei jeder Injektion die Injektionsstelle.

Vermeiden Sie für die Injektionen den Bereich der Gürtellinie, wo Ihre Kleidung reiben oder Druck auf die Injektionsstelle ausüben kann.

Injizieren Sie **nicht** in tätowierte Hautbereiche, Pigmentmale, Narben, Muttermale, blaue Flecken, Hautausschläge oder Hautbereiche, die empfindlich, gerötet, verhärtet, verbrannt, entzündet oder nicht intakt sind.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind, wo Sie die Injektion vornehmen dürfen.

Injektion

6. Injektionsstelle vorbereiten

Säubern Sie die gewählte Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer (Abbildung G).

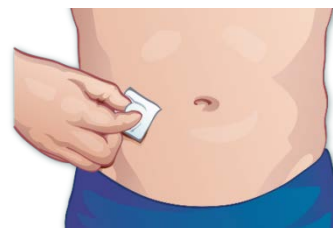


Abbildung G

7. Nadelschutzkappe abziehen

Halten Sie den Spritzenkörper so, dass die Nadel von Ihnen weg zeigt, und ziehen Sie die Schutzkappe gerade von der Nadel ab (Abbildung H).

Möglicherweise hängt ein Flüssigkeitstropfen an der Nadelspitze. Das ist normal.

Beim Abziehen der Nadelschutzkappe dürfen Sie die Spritze **nicht** am Schaft oder Kopf des Spritzenkolbens halten.

Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Nadel beschädigt ist.

Verwenden Sie die Fertigspritze nicht, wenn sie Ihnen hingefallen ist, nachdem Sie die Nadelschutzkappe abgezogen haben.

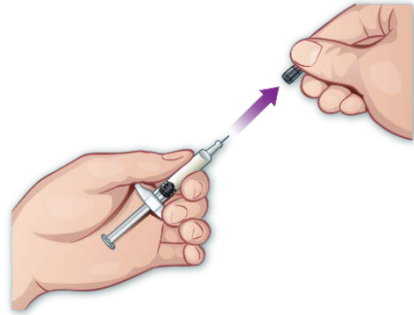


Abbildung H

8. Hautfalte bilden

Schieben Sie mit Ihrer freien Hand die Haut im Bereich der Injektionsstelle zusammen (Abbildung I).



Abbildung I

9. Nadel einführen

Stechen Sie die Nadel an der Injektionsstelle mit einer schnellen, entschlossenen Bewegung ein, ohne dabei den Kopf des Spritzenkolbens zu berühren. Die Nadel wird in einem Winkel von 45° zur Hautoberfläche eingeführt (Abbildung J).

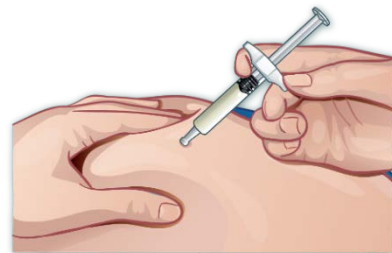


Abbildung J

10. Waylivra injizieren

Zur Injektion der Flüssigkeit halten Sie die Spritze unter den Fingergriffen, legen Sie den Daumen auf den Kolben und drücken Sie den Kolben **langsam** so weit wie möglich nach unten durch, bis die Spritze vollkommen leer ist (Abbildung K und L).

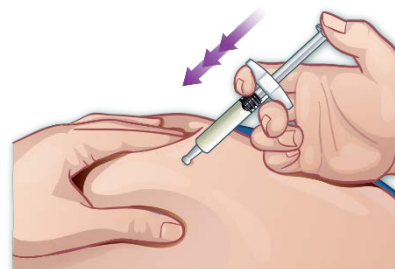


Abbildung K



Abbildung L

11. Nadel herausziehen

Ziehen Sie die Nadel in demselben Winkel aus der Haut der Injektionsstelle, in dem Sie sie eingeführt hatten (Abbildung M).

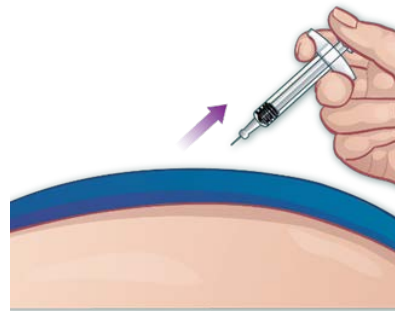


Abbildung M

Nach der Injektion

12. Entsorgung der gebrauchten Spritze in einem durchstichsicheren Behälter

Entsorgen Sie die gebrauchte Spritze sofort nach der Injektion, wie es Ihnen Ihr Arzt oder Ihre Pflegekraft gezeigt hat. Üblicherweise wird die Spritze auf die folgende Art in einen Sicherheitsbehälter für spitze/scharfe Gegenstände entsorgt (Abbildung N).

Werfen Sie die Nadelschutzkappe nach der Injektion fort.

Setzen Sie die Kappe **nicht** wieder auf die Spritze.

Wenn Sie keinen Sicherheitsbehälter haben, können Sie irgendeinen Haushaltsbehälter verwenden, der:

- aus strapazierfähigem Kunststoff gefertigt ist,
- mit einem dicht sitzenden, durchstichfesten Deckel verschlossen werden kann, sodass scharfe/spitze Gegenstände nicht herausfallen können,
- standfest während der Verwendung ist,
- auslaufsicher ist und
- angemessen mit einer Warnung vor dem enthaltenen gefährlichen Abfall beschriftet ist.



Abbildung N

Wenn Ihr Abfallbehälter für spitze/scharfe Gegenstände nahezu voll ist, müssen Sie ihn entsprechend den öffentlichen Vorschriften zur Entsorgung von Sicherheitsbehältern entsorgen. Möglicherweise gibt es bei Ihnen vor Ort spezielle Vorschriften, wie gebrauchte Nadeln und Spritzen zu entsorgen sind. Fragen Sie Ihren Apotheker oder informieren Sie sich auf der Website Ihrer lokalen Gesundheitsbehörde (soweit vorhanden), wie spitze/scharfe Gegenstände an Ihrem Ort zu entsorgen sind.

Entsorgen Sie Ihren gebrauchten Abwurfbehälter für spitze/scharfe Gegenstände **nicht** im Haushaltsabfall.

Der gebrauchte Abwurfbehälter für spitze/scharfe Gegenstände darf **nicht** recycelt werden.

Bewahren Sie den Abwurfbehälter stets für Kinder und Haustiere unzugänglich auf.

13. Injektionsstelle pflegen

Wenn an der Injektionsstelle Blut austritt, üben Sie mit dem sterilen Tupfer oder mit einem Pflasterverband mit einer Mullkompressen leichten Druck auf die Stelle aus (Abbildung O).

Sie dürfen die Stelle nach der Injektion **nicht** reiben.



Abbildung O

Um Schmerzen, Rötungen und Beschwerden zu mindern, können Sie auch ein Kühlpack auf die Injektionsstelle auflegen (Abbildung P)



Abbildung P

Aufbewahrung

Hinweise zur Aufbewahrung

Nach dem Kauf sollten die Waylivra-Fertigspritzen in der Originalverpackung im Kühlschrank (bei 2-8 °C) aufbewahrt werden.

Waylivra kann im Umkarton lichtgeschützt bis zu 6 Wochen lang bei Raumtemperatur (zwischen 8 °C und 30 °C) aufbewahrt werden. In diesen 6 Wochen kann das Arzneimittel entweder bei Raumtemperatur aufbewahrt oder in den Kühlschrank zurückgelegt werden.

Die Waylivra-Fertigspritzen dürfen **nicht** eingefroren werden.

Nehmen Sie die Spritze **erst dann** aus der Packung und ziehen Sie die Nadelschutzkappe erst dann ab, wenn Sie die Lösung injizieren wollen.

Wenn das Arzneimittel nicht innerhalb von 6 Wochen nach der ersten Entnahme aus dem Kühlschrank verwendet worden ist, muss es sofort verworfen werden. Prüfen Sie deshalb immer das Entnahmedatum, das Sie auf dem Umkarton eingetragen haben.