

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Waylivra 285 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 200 mg volanesorsena natrija, što odgovara 190 mg volanesorsena.

Jedna napunjena štrcaljka sadrži jednu dozu od 285 mg volanesorsena u 1,5 ml otopine.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna do žućkasta otopina s pH približno 8 i osmolalnošću od 363 do 485 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Waylivra je indicirana kao dodatak dijete u odraslih bolesnika s genetički potvrđenim sindromom obiteljske hilonikronemije (engl. familial chylomicronemia syndrome, FCS) koji su pod visokim rizikom od pankreatitisa te kod kojih je odgovor na dijetu i terapiju za snižavanje triglicerida neodgovarajući.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik iskusan u liječenju bolesnika s FCS-om. Prije početka terapije lijekom Waylivra, potrebno je isključiti ili pravilno zbrinuti sekundarne uzroke hipetrigliceridemije (npr. nekontrolirani dijabetes, hipotiroidizam).

Preporučena početna doza je 285 mg u 1,5 ml injicirano supkutano jednom na tjedan tijekom 3 mjeseca. Nakon 3 mjeseca, učestalost doziranja treba smanjiti na 285 mg svaka 2 tjedna.

Međutim, liječenje treba prekinuti u bolesnika sa smanjenjem serumskih triglicerida < 25 % ili koji ne uspiju postići razinu serumskih triglicerida ispod 22,6 mmol/l nakon 3 mjeseca liječenja s 285 mg volanesorsena uz doziranje jednom tjedno.

Nakon 6 mjeseci liječenja volanesorsenom, potrebno je uzeti u obzir povećanje učestalosti doziranja na 285 mg tjedno ako odgovor nije prikladan u smislu sniženja razine serumskih triglicerida prema procjeni nadležnog iskusnog specijalista te pod uvjetom da je broj trombocita u normalnom rasponu. Bolesnicima treba ponovno smanjiti doziranje lijeka na 285 mg svaka 2 tjedna ako doziranje od 285 mg jednom tjedno ne osigurava značajno dodatno sniženje triglicerida nakon 9 mjeseci.

Bolesnike treba uputiti da si daju injekciju na isti dan u tjednu, prema učestalosti primjene koju je odredio liječnik.

Ako se dozu propusti te se to primijeti unutar 48 sati, bolesnika treba uputiti da si dadne propuštenu dozu čim prije. Ako se ne uoči unutar 48 sati, propuštenu dozu treba preskočiti te sljedeću dozu primijeniti kada je i planirana prema uobičajenom rasporedu.

Praćenje trombocita i prilagodba doziranja

Prije početka liječenja, potrebno je izmjeriti broj trombocita. Ako je broj trombocita ispod $140 \times 10^9/l$, potrebno je obaviti drugo mjerenje približno tjedan dana kasnije kako bi se provela ponovna procjena. Ako broj trombocita ostane ispod $140 \times 10^9/l$ po drugom mjerenju, terapija lijekom Waylivra ne smije se započinjati (vidjeti dio 4.3).

Nakon početka liječenja bolesnicima treba pratiti razine trombocita barem svaka dva tjedna, ovisno o razinama trombocita.

Liječenje i praćenje treba prilagoditi prema laboratorijskim nalazima u skladu s Tablicom 1.

Za svakog bolesnika kojemu je pauzirana ili prekinuta doza zbog teške trombocitopenije, treba pomno razmotriti koristi i rizike od ponovnog uvođenja liječenja nakon što se razina trombocita vrati na $\geq 100 \times 10^9/L$. Za bolesnike koji su prekinuli liječenje, potrebno je konzultirati hematologa prije nastavka liječenja.

Tablica 1. Preporuke za praćenje i liječenje lijekom Waylivra

Broj trombocita ($\times 10^9/l$)	Doziranje (doza od 285 mg u napunjenoj štrcaljki)	Učestalost praćenja
Normalno (≥ 140)	Početno doziranje: tjedno Nakon 3 mjeseca: svaka 2 tjedna	Svaka 2 tjedna
100 do 139	Svaka 2 tjedna	Tjedno
75 do 99	Pauzirajte najmanje 4 tjedna, nastavite liječenje nakon što razine trombocita budu $\geq 100 \times 10^9/l$	Tjedno
50 do 74 ^a	Pauzirajte najmanje 4 tjedna, nastavite liječenje nakon što razine trombocita budu $\geq 100 \times 10^9/l$	Svaka 2 do 3 dana
Manje od 50 ^{a,b}	Prekinite terapiju; preporučuju se glukokortikoidi	Dnevno

^a Vidjeti dio 4.4 za preporuke u vezi uporabe antitrombocitnih lijekova/NSAIL-ova/antikoagulansa.

^b Potrebne su konzultacije s hematologom kako bi se razmotrila korist/rizik za moguće daljnje liječenje volanesorsenom.

Posebne populacije

Starija populacija

Nije potrebna prilagodba početnog doziranja za starije bolesnike. Klinički podaci za bolesnike u dobi od 65 i više godina ograničeni su (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba početnog doziranja u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Sigurnost i djelotvornost u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega nije utvrđena i te bolesnike treba pomno pratiti.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Ovaj lijek nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Lijek se ne metabolizira sustavom citokroma P450 u jetri, pa stoga nije vjerojatno da će biti potrebna prilagodba doziranja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ovog lijeka u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Ovaj lijek je namijenjen samo za supkutanu primjenu. Nemojte primjenjivati intramuskularno ili intravenski.

Jedna napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Waylivru treba pregledati vizualno prije primjene. Otopina mora biti bistra i bezbojna do žućkasta. Ako je otopina zamućena ili sadrži vidljive čestice, sadržaj se ne smije injicirati i lijek se mora vratiti u ljekarnu.

Prvu injekciju koju si daje bolesnik sam ili mu je daje njegovatelj potrebno je izvesti pod vodstvom odgovarajuće kvalificiranog zdravstvenog radnika. Bolesnici i/ili njegovatelji moraju biti obučeni u primjeni ovog lijeka u skladu s uputom o lijeku.

Napunjenu štrcaljku treba ostaviti da dosegne sobnu temperaturu prije davanja injekcije. Treba je izvaditi iz hladnjaka (2 do 8 °C) barem 30 minuta prije uporabe. Ne smiju se koristiti druge metode zagrijavanja. Normalno je vidjeti veliki zračni mjehurić. Nemojte ga pokušavati istisnuti.

Važno je mijenjati mjesta davanja injekcije. Mjesta davanja injekcije uključuju abdomen, gornji dio bedra ili vanjski dio nadlaktice. Ako se daje u nadlakticu, injekciju treba dati druga osoba. Potrebno je izbjegavati davanje injekcije u struk i druga mjesta gdje bi moglo doći do pritiska ili trljanja od odjeće. Ovaj lijek ne smije se injicirati u tetovaže, madeže, urođene promjene kože, modrice, osipe ili područja gdje je koža osjetljiva, crvena, otvrdnula, s modricama, oštećena, s opeklinama ili upaljena.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kronična ili nerazjašnjena trombocitopenija. Liječenje se ne smije započinjati u bolesnika s trombocitopenijom (broj trombocita < 140 x 10⁹/l).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Trombocitopenija

Waylivra je vrlo često povezana sa smanjenjem broja trombocita u bolesnika s FCS-om, što može rezultirati trombocitopenijom (vidjeti dio 4.8). Bolesnici s nižom tjelesnom masom (manjom od 70 kg) mogu biti skloniji trombocitopeniji tijekom liječenja ovim lijekom. Pažljivo praćenje trombocitopenije važno je tijekom liječenja ovim lijekom u bolesnika s FSC (vidjeti dio 4.2). Preporuke za prilagodbe učestalosti praćenja i doziranja navedene su u Tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Prekid terapije antitrombocitnim lijekovima/NSAIL-ovima/antikoagulansima treba uzeti u obzir za razine trombocita $< 75 \times 10^9/l$. Liječenje ovim lijekovima mora se prekinuti pri razini trombocita $< 50 \times 10^9/l$ (vidjeti dio 4.5).

Bolesnike treba uputiti da svom liječniku odmah prijave bilo koje znakove krvarenja koji mogu uključivati petehije, spontano stvaranje modrica, subkonjunktivalno krvarenje ili drugo neuobičajeno krvarenje (uključujući krvarenje iz nosa, krvarenje iz desni, krv u stolici ili neuobičajeno jako menstrualno krvarenje), ukočenost vrata, atipične teške glavobolje ili bilo koje produljeno krvarenje.

Razine LDL-C

S liječenjem lijekom Waylivra, razine LDL-C mogu se povisiti ali obično ostaju unutar normalnog raspona.

Bubrežna toksičnost

Bubrežna toksičnost uočena je nakon primjene volanesorsena i drugih supkutano i intravenski primijenjenih antisense oligonukleotida. Praćenje dokaza na nefrotoksičnost rutinskim testiranjem urina test trakicom preporučeno je na kvartalnoj bazi. U slučaju pozitivnog rezultata, potrebno je provesti širu procjenu bubrežne funkcije, uključujući serumski kreatinin i 24-satno prikupljanje urina kako bi se kvantitativno procijenila proteinurija te klirens kreatinina. Liječenje treba prekinuti ako je zabilježena proteinurija ≥ 500 mg/24 sata ili porast vrijednosti serumskog kreatinina $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 $\mu\text{mol/l}$) koji je $>$ GGN ili je klirens kreatinina procijenjen uz pomoć CKD-EPI jednadžbe ≤ 30 ml/min/1,73 m². Liječenje treba također prekinuti u slučaju bilo kakvih kliničkih simptoma ili znakova oštećenja funkcije bubrega dok se čekaju rezultati prethodno učinjenih procjena u svrhu potvrde.

Hepatotoksičnost

Povišenja jetrenih enzima uočena su nakon primjene drugih supkutano i intravenski primijenjenih antisense oligonukleotida. Potrebno je praćenje hepatotoksičnosti kroz serumske jetrene enzime i bilirubin na kvartalnoj bazi. Liječenje treba prekinuti ako postoji ijedna epizoda porasta u ALT ili AST > 8 x GGN ili porast > 5 x GGN koji traje najmanje 2 tjedna ili manji porasti u ALT ili AST koji su povezani s ukupnim bilirubinom > 2 x GGN ili INR $> 1,5$. Liječenje također treba prekinuti u slučaju bilo kakvih kliničkih simptoma ili znakova oštećenja funkcije jetre ili hepatitisa.

Imunogenost i upala

Nema dokaza izmijenjenog sigurnosnog profila ili kliničkog odgovora povezanog s prisutnošću protutijela na lijek. Ako se sumnja na stvaranje protutijela na lijek s klinički značajnim učinkom, obratite se nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet kako biste raspravili mogućnost pretraga na protutijela.

Praćenje upale treba procijeniti kroz kvartalne procjene brzine sedimentacije eritrocita.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi od 285 mg, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja kliničkih interakcija lijeka.

Ne očekuju se klinički značajne farmakokinetičke interakcije između volanesorsena i supstrata, induktora ili inhibitora citokroma P450 (CYP) te transportera lijeka. Ne zna se da li sniženje triglicerida od strane volanesorsena te potencijalno smanjenje upale vodi ka normalizaciji ekspresije CYP enzima.

U kliničkim ispitivanjima ovaj je lijek upotrebljavan u kombinaciji s fibratima i ribljim uljima bez utjecaja na njegovu farmakodinamiku ili farmakokinetiku. Nije bilo štetnih događaja povezanih s interakcijama lijek-lijek, a koje su prijavljene tijekom kliničkog programa, međutim to se temelji na ograničenim podacima.

Učinak istodobne primjene ovog lijeka s alkoholom ili lijekovima za koje se zna da imaju potencijal za hepatotoksičnost (npr. paracetamol) nije poznat. Ako se razviju znakovi i simptomi hepatotoksičnosti, uporabu hepatotoksičnog lijeka treba prekinuti.

Antitrombotici i lijekovi koji mogu sniziti broj trombocita

Nije poznato povećava li se rizik od krvarenja pri istodobnoj uporabi volanesorsena i antitrombotika ili lijekova koji mogu sniziti broj trombocita ili utjecati na funkciju trombocita. Prekid primjene antitrombotičnih lijekova/NSAIL-ova/antikoagulansa treba uzeti u obzir za razine trombocita $< 75 \times 10^9/l$, a liječenje tim lijekovima treba prekinuti pri razinama trombocita manjim od $50 \times 10^9/l$ (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni volanesorsena u trudnica.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Waylivra tijekom trudnoće.

Dojenje

U nekliničkim ispitivanjima su razine volanesorsena u mlijeku bile vrlo niske u ženki miša u laktaciji. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazali su da se vrlo niska količina volanesorsena izlučuje u majčino mlijeko (vidjeti dio 5.3). Zbog niske oralne bioraspoloživosti ovog lijeka ne smatra se vjerojatnim da će te niske koncentracije u majčinom mlijeku uzrokovati sistemsku izloženost pri dojenju.

Nije poznato izlučuju li se volanesorseni ili metaboliti u majčino mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Waylivra uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o učinku ovog lijeka na plodnost u ljudi. Volanesorsen nije imao učinka na plodnost u miševa.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Volanesorsen ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima na bolesnicima s FCS-om, najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja bile su snižen broj trombocita (vidjeti dio 4.4) koje su se dogodile u 40% bolesnika tijekom pivotalnih ispitivanja te reakcije na mjestu injekcije koje su se pojavile u 82% bolesnika.

Tablični popis nuspojava

Tablica 2 prikazuje nuspojave iz ispitivanja faze 3 provedena u bolesnika s FCS-om koji su liječeni supkutano primijenjenim volanesorsenom.

Učestalost nuspojava definirana je kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane od češćih prema rjeđim.

Tablica 2: Sažetak nuspojava u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s FCS (N=86)

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (N, %)	Često (N, %)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Trombocitopenija (10, 12%)	Leukopenija (2, 2%) Eozinofilija (1, 1%) Imuna trombocitopenična purpura (1, 1%) Spontani hematomi (1, 1%)
Poremećaji imunološkog sustava		Reakcija imunizacije (3, 3%) Preosjetljivost (1, 1%) Reakcija nalik serumskoj bolesti (1, 1%)
Poremećaji metabolizma i prehrane		Dijabetes melitus (1, 1%)
Psijatrijski poremećaji		Nesanica (1, 1%)
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja (8, 9%) Hipoestezija (1, 1%) Presinkopa (1, 1%) Retinalna migrena (1, 1%) Sinkopa (2, 2%) Omaglica (1, 1%) Tremor (1, 1%)
Poremećaj oka		Konjunktivalno krvarenje (1, 1%) Zamućeni vid (1, 1%)
Krvožilni poremećaji		Hematom (3, 3%) Hipertenzija (1, 1%) Krvarenje (1, 1%) Navala crvenila (1, 1%)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		Epistaksa (3, 3%) Kašalj (1, 1%) Dispneja (2, 2%) Nazalna kongestija (1, 1%) Faringealni edem (1, 1%) Piskanje (1, 1%)
Poremećaji probavnog sustava		Mučnina (8, 9%) Proljev (4, 5%) Suha usta (1, 1%) Krvarenje desni (1, 1%) Krvarenje u ustima (1, 1%) Uvećanje parotidnih žlijezda (1,

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (N, %)	Često (N, %)
		1%) Povraćanje (4, 5%) Bol u abdomenu (4, 5%) Abdominalna distenzija (1, 1%) Dispepsija (1, 1%) Otcjanje desni (1, 1%)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Eritem (4, 5%) Pruritus (4, 5%) Urtikarija (3, 3%) Hiperhidroza (2, 2%) Osip (3, 3%) Petehije (1, 1%) Ekhimozna (1, 1%) Noćno znojenje (1, 1%) Papule (1, 1%) Hipertrofija kože (1, 1%) Otcjanje lica (1, 1%)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Mialgija (8, 9%) Artralgijska (6, 7%) Bol u ekstremitetima (5, 6%) Artritis (2, 2%) Bol u leđima (2, 2%) Bol u mišićima i kostima (2, 2%) Bol u vratu (2, 2%) Spazmi u mišićima (1, 1%) Ukočenost zglobova (1, 1%) Miozitis (1, 1%) Bol u čeljusti (1, 1%) Reumatska polimialgija (1, 1%)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Hematurija (1, 1%) Proteinurija (1, 1%)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Eritem na mjestu injekcije (67, 78%) Bol na mjestu injekcije (38, 44%) Bljedilo na mjestu injekcije (37, 43%) Otcjanje na mjestu injekcije (25, 29%) Pruritus na mjestu injekcije (22, 26%) Diskoloracija na mjestu injekcije (19, 22%) Induracija na mjestu injekcije (17, 20%)	Astenija (8, 9%) Umor (8, 9%) Hematoma na mjestu injekcije (7, 8%) Reakcija na mjestu injekcije (6, 7%) Urtikarija na mjestu injekcije (5, 6%) Vrućina na mjestu injekcije (5, 6%) Zimica (5, 6%) Pireksija (4, 5%)

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (N, %)	Često (N, %)
	Nastanak modrice na mjestu injekcije (10, 12%) Edem na mjestu injekcije (10, 12%)	Suhoća na mjestu injekcije (4, 5%) Krvarenje na mjestu injekcije (4, 5%) Hipoestezija na mjestu injekcije (4, 5%) Mjehurići na mjestu injekcije (3, 3%) Malaksalost (2, 2%) Osjećaj vrućine (2, 2%) Bolest nalik influenci (2, 2%) Nelagoda na mjestu injekcije (2, 2%) Upala na mjestu injekcije (2, 2%) Masa na mjestu injekcije (2, 2%) Bol (2, 2%) Parestezija na mjestu injekcije (1, 1%) Krasta na mjestu injekcije (1, 1%) Papula na mjestu injekcije (1, 1%) Edem (1, 1%) Bol u prsima koja nije povezana sa srcem (1, 1%) Krvarenje na mjestu punkcije krvne žile (1, 1%)
Pretrage	Smanjen broj trombocita (34, 40%)	Povišen kreatinin u krvi (1, 1%) Povišena urea u krvi (1, 1%) Smanjen bubrežni klirens kreatinina (1, 1%) Povišene transaminaze (1, 1%) Smanjen broj leukocita (1, 1%) Smanjen hemoglobin (1, 1%) Povišeni jetreni enzimi (1, 1%) Povišen internacionalni normalizirajući omjer (1, 1%)
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		Kontuzija (3, 3%)

Opis odabranih nuspojava

Trombocitopenija

U pivotalnom ispitivanju faze 3 u bolesnika s FCS (ispitivanje APPROACH), potvrđena smanjenja broja trombocita ispod normalnih vrijednosti ($140 \times 10^9/l$) zabilježene su u 75% bolesnika s FCS-om liječenih volanesorsenom te u 24% bolesnika liječenih placebom; potvrđena smanjenja na razinu ispod $100 \times 10^9/l$ uočene su u 47% bolesnika liječenih volanesorsenom u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali placebo. U ispitivanju APPROACH i njegovom otvorenom nastavku ispitivanja (CS7), bolesnici su prekinuli terapiju zbog razina trombocita koje su uključivale 3 bolesnika s brojem

trombocita $< 25 \times 10^9/l$, 2 bolesnika s brojem trombocita između $25 \times 10^9/l$ i $50 \times 10^9/l$, te 5 bolesnika s brojem trombocita između $50 \times 10^9/l$ i $75 \times 10^9/l$. Nijedan od ovih bolesnika nije imao događaj velikog krvarenja i u svih se broj trombocita vratio na normalne vrijednosti nakon prekida primjene lijeka te nakon primjene glukokortikosteroida u bolesnika kod kojih je to bilo medicinski indicirano.

Imunogenost

U kliničkim ispitivanjima faze 3 (CS16 i APPROACH), 16% volanesorsenom liječenih bolesnika imalo je pozitivan test na protutijela na lijek tijekom liječenja koje je trajalo 6 mjeseci odnosno 30% bolesnika tijekom liječenja koje je trajalo 12 mjeseci. Nema dokaza o promijenjenom sigurnosnom profilu ili kliničkom odgovoru koji bi bili povezani s prisutnošću protutijela na lijek, međutim to se temelji na ograničenim dugoročnim podacima (vidjeti dio 4.4).

Reakcije na mjestu injekcije

Reakcije na mjestu injekcije definirana kao bilo koja lokalna kutana reakcija na mjestu injekcije koja traje dulje od 2 dana, javila se u 82% bolesnika koja su primala volanesorsen u ispitivanju APPROACH te njegovom otvorenom produžetku (CS7). Te lokalne reakcije bile su uglavnom blage i obično su se sastojale od 1 ili više sljedećih znakova i simptoma: eritema, boli, pruritusa ili lokalnog oticanja. Reakcije na mjestu injekcije nisu se javile kod svake primjene injekcije te su rezultirale prekidom sudjelovanja jednog bolesnika u ispitivanju APPROACH.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema kliničkog iskustva s predoziranje ovim lijekom. U slučaju predoziranja, bolesnike treba pomno nadzirati te primijeniti potpurnu skrb prema potrebi. Očekuje se da će simptomi predoziranja biti ograničeni na opće simptome i reakcije na mjestu injekcije.

Nije vjerojatno da će hemodijaliza biti korisna s obzirom da se volanesorsen ubrzano distribuira u stanice.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: {nije još dodijeljena}, ATK oznaka: {nije još dodijeljena}

Mehanizam djelovanja

Volanesorsen je antisense oligonukleotid osmišljen za inhibiciju stvaranja apoC-III, proteina za kojeg je utvrđeno da regulira i metabolizam triglicerida i jetreni klirens hilomikrona i drugih trigliceridima bogatih lipoproteina. Selektivno vezivanje volanesorsena na glasničku ribonukleinsku kiselinu za apoC-III (mRNK) unutar regije koja se ne prevodi na 3' kraju, na položaju 489.-508. baze uzrokuje degradaciju mRNK. Vezivanje sprječava translaciju proteina apoC-III uklanjajući tako inhibitor klirensa triglicerida i omogućavajući metabolizam kroz put neovisan o LPL.

Farmakodinamički učinci

Učinci Waylivre na lipidne parametre

U kliničkom ispitivanju faze 3 APPROACH u bolesnika s FCS-om, Waylivra je smanjila razinu triglicerida natašte, ukupni kolesterol, ne-HDL kolesterol, apoC-III, apoB-48 te razine hilomikronskih triglicerida te povisila LDL-C, HDL-C te apoB (vidjeti Tablicu 3).

Tablica 3: Srednje vrijednosti lipidnih parametara na početku liječenja i postotak promjene u 3. mjesecu u odnosu na početne vrijednosti

Lipidni parametar (g/l za apoC-III, apoB, apoB-48; mmol/l za kolesterol i trigliceride)	placebo (N=33)		volanesorsen 285 mg (N=33)	
	Početna vrijednost	% Promjene	Početna vrijednost	% Promjene
Trigliceridi	24,3	+24%	25,6	-72%
Ukupni kolesterol	7,3	+13%	7,6	-39%
LDL-C	0,72	+7%	0,73	+139%
HDL-C	0,43	+5%	0,44	+45%
Ne-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%
Hilomikronski trigliceridi	20	+38%	22	-77%

Elektrofiziologija srca

Pri koncentraciji lijeka 4.1 puta većoj od vršnih plazmatskih koncentracija (C_{max}) maksimalne preporučene doze (285 mg supkutana injekcija), volanesorsen nije produljio QT interval korigiran za brzinu srčanih otkucaja (QTc).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje APPROACH u bolesnika s FCS-om

Ispitivanje APPROACH je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano multicentrično ispitivanje u 66 bolesnika s FCS-om koje je trajalo 52 tjedna, a procjenjivalo je volanesorsen 285 mg primijenjen u obliku supkutane injekcije (33 bolesnika su liječena volanesorsenom, a 33 placebo). Glavni kriteriji uključivanja bili su dijagnoza FCS-a (hiperlipoproteinemija tipa 1) u kombinaciji s anamnezom hilomikronemije dokazane zabilježenim mliječnim izgledom seruma ili zabilježenim mjerenjem triglicerida natašte ≥ 880 mg/dl.

Dijagnoza FCS-a zahtijevala je dokumentiranje barem jednog od sljedećeg:

- Potvrđeni homozigot, kombinirani heterozigot ili dvostruki heterozigot za poznate mutacije s gubitkom funkcije u genima koji uzrokuju tip 1 (poput LPL, APOC2, GPIHBP1 ili LMF1)
- Postheparinska LPL aktivnost plazme $\leq 20\%$ normalne vrijednosti.

Bolesnici koji su uzimali lijek Glybera unutar 2 godine prije probira isključeni su iz ispitivanja.

Devetnaest od 33 bolesnika u skupini koja je primala volanesorsen dovršilo je 12 mjeseci ispitivanog liječenja. Trinaest od tih bolesnika imali su prilagodbu doziranja/pauzu u doziranju tijekom ispitivanja. Od 13 bolesnika, 5 ih je paziralo, 5 ih je imalo prilagodbu doziranja, a troje ih je imalo i pauzu u doziranju i prilagodbu doziranja.

Prosječna dob je bila 46 godina (raspon od 20 do 75 godina; 5 bolesnika ≥ 65 godina); 45% bolesnika bili su muškarci; 80% bili su bijelci, 17% azijskog podrijetla, a 3% pripadali su ostalim rasama. Prosječni indeks tjelesne mase iznosio je 25 kg/m^2 . Anamneza dokumentiranog akutnog pankreatitisa prijavljena je u 76% bolesnika, a anamneza dijabetesa prijavljena je u 15% bolesnika; 21% bolesnika imalo je anamnezu dokumentirane lipemije retinalis, a 23% bolesnika imalo je anamnezu dokumentiranih eruptivnih ksantoma. Medijan dobi pri dijagnozi iznosio je 27 godina, a za 23% bolesnika pokazalo se da nemaju poznatu genetičku mutaciju FCS-a.

Prilikom ulaska u ispitivanje, 55% bolesnika primalo je terapije za snižavanje lipida (48% primalo je fibrata, 29% riblja ulja, 20% inhibitore reduktaze HMG-CoA), 27% uzimalo je analgetike, 20%

uzimalo je inhibitore agregacije trombocita, a 14% uzimalo je dodatke prehrani. Osnovne terapije za snižavanje lipida nisu se mijenjale tijekom ispitivanja. Bolesnicima je bilo zabranjeno primati plazmaferezu unutar 4 tjedna prije probira ili tijekom ispitivanja; 11% bolesnika prethodno je primalo gensku terapiju za nedostatak lipoprotein lipaze (tj. alipogen tiparvovek), u prosjeku 8 godina prije početka ovog ispitivanja. Nakon 6-tjednog, dijetnog uvodnog razdoblja, prosječna početna razina triglicerida natašte iznosila je 2209 mg/dL (25,0 mmol/l). Pridržavanje dijeta i ograničenje unosa alkohola bilo je ojačano kroz periodička savjetovanja bolesnika tijekom ispitivanja.

Waylivra je uzrokovala statistički značajnu redukciju razine triglicerida u usporedbi s placebo u primarnoj mjeri ishoda djelotvornosti, a koja se definira kao postotak promjene u 3. mjesecu u odnosu na početnu vrijednost triglicerida natašte, dodatno uz nižu incidencije pankreatitisa tijekom razdoblja liječenja od 52 tjedna u post-hoc analizi (Tablica 4).

U primarnoj mjeri ishoda djelotvornosti, razlika u liječenju između volanesorsena i placebo vezano uz prosječan postotak promjene triglicerida natašte iznosila je -94% (95% CI: -122%, -67%; $p < 0,0001$), sa smanjenjem od -77% u odnosu na početnu vrijednost (95% CI: -97, -56) u bolesnika koji su primali volanesorsen te porast od 18% u odnosu na početnu vrijednost (95% CI: -4, 39) u bolesnika koji su primali placebo (Tablica 4).

Tablica 4: Srednja vrijednost promjene razine triglicerida natašte u 3. mjesecu u odnosu na početnu vrijednost u placebo kontroliranom ispitivanju faze 3 u bolesnika s FSC-om (APPROACH)

	Placebo (N=33)	Volanesorsen 285 mg (N=33)	Relativna razlika u promjeni naspram placeba
LS srednja vrijednost postotka promjene (95% CI)	+18% (-4, 39)	-77% (-97, -56)	-94%* (-122, -67)
LS srednja vrijednost apsolutne promjene (95% CI) mg/dl ili 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

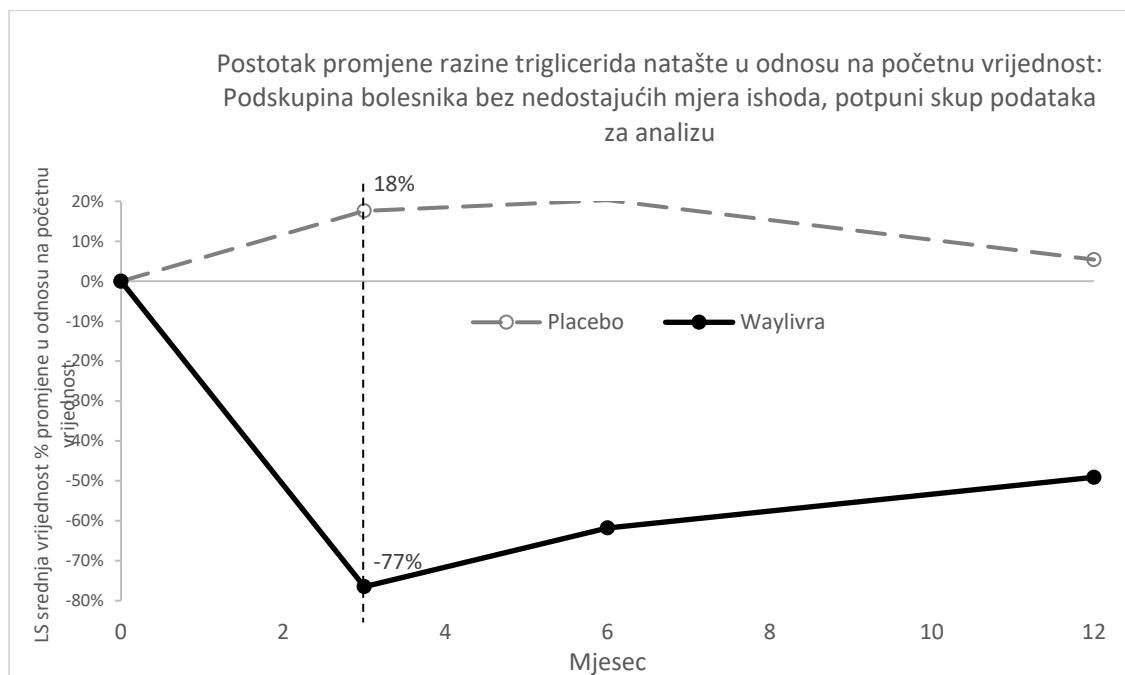
*p-vrijednost < 0,0001 (primarna mjera ishoda djelotvornosti)

Razlika = LS srednja vrijednost [% promjene za volanesorsen – % promjene za placebo] (ANCOVA model)

LS srednja vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata

Nastup smanjenja bio je brz s odvajanjem od placebo uočenim već od 4. tjedna te maksimalnim odgovorom uočenim u tjednu 12, s klinički i statistički značajnim smanjenjem razine triglicerida koja se održala tijekom 52 tjedna (slika 1). Srednja vrijednost postotka promjene u trigliceridima natašte bila je značajno različita između skupina s volanesorsenom i placebo u 3., 6. i 12. mjesecu; skupina koja je primala volanesorsen uključivala je bolesnike koji nisu dovršili doziranje ali koji su se vratili na procjenu tijekom ispitivanja od 52 tjedna. Nije bilo značajnih razlika u učinku liječenja gledano prema faktorima stratifikacije koji su bili: prisutnosti ili odsutnosti istodobne primjene omega-3 masnih kiselina ili fibrata.

Slika 1: LS srednja vrijednost postotka promjene razine triglicerida natašte u bolesnika s FCS-om (APPROACH) u ispitivanju faze 3



Prikazana je LS srednja vrijednost postotka promjene triglicerida natašte u odnosu na početnu vrijednost na temelju uočenih podataka.

Razlika = LS srednja vrijednost [% promjene za volanesorsen –% promjene za placebo] (ANCOVA model)
p-vrijednost iz ANCOVA modela < 0,0001 u 3. mjesecu (primarna mjera ishoda djelotvornosti), 6. mjesecu i 12. mjesecu

Dodatni rezultati djelotvornosti za promjene triglicerida prikazani su u Tablici 5. Većina bolesnika koja je primala volanesorsen postigla je klinički značajno smanjenje triglicerida.

Tablica 5: Dodatni rezultati za promjene razine triglicerida u ispitivanju APPROACH (primarna mjera ishoda u 3. mjesecu)

Parametar u 3. mjesecu ^a	Placebo (N=31)	Volanesorsen 285 mg (N=30)
Postotak bolesnika ^b s trigliceridima u plazmi natašte < 750 mg/dl (8,5 mmol/l)*	10%	77%
Postotak bolesnika ^c sa smanjenjem triglicerida natašte ≥ 40%**	9%	88%

^a Mjera ishoda u 3. mjesecu definirana je kao prosjek pretraga natašte za 12. tjedan (dan 78) i 13. tjedan (dan 85). Ako je jedan posjet propušten, onda je drugi posjet korišten kao mjera ishoda.

^b Nazivnik za izračun postotka bio je ukupni broj bolesnika u potpunom skupu podataka za analizu koji su imali početnu razinu triglicerida natašte ≥ 750 mg/dL (ili 8,5 mmol/l) u svakoj skupini za liječenje.

^c Nazivnik za izračun postotka bio je ukupan broj bolesnika u svakoj skupini za liječenje.

* p-vrijednost = 0,0001

**p-vrijednost < 0,0001

P-vrijednosti iz modela logističke regresije s liječenjem, prisutnošću pankreatitisa i istodobne terapije omega-3 masnih kiselina i/ili fibrata kao faktora te logaritamski transformiranih početnih razina triglicerida natašte kao kovarijata.

U ispitivanju APPROACH, numerička incidencija pankreatitisa u bolesnika liječenih volanesorsenom bila je niža u usporedbi s placebom (3 bolesnika s 4 događaja u skupini od 33 bolesnika koja je

primala placebo naspram 1 bolesnika s 1 događajem u skupini koja je primala volanesorsen u skupini od 33 bolesnika).

Analiza bolesnika s anamnezom događaja recidivirajućeg pankreatitisa (≥ 2 događaja u 5 godina prije dana 1 ispitivanja) pokazala je značajno smanjenje u napadajima pankreatitisa u skupini bolesnika koji su liječeni volanesorsenom u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni placebom ($p=0,0242$). U skupini koja je primala volanesorsen, od 7 bolesnika koji su imali 24 događaja procijenjena kao napadaj pankreatitisa u prethodnih 5 godina, nijedan bolesnik nije iskusio napadaj pankreatitisa tijekom razdoblja liječenja od 52 tjedna. U skupini koja je primala placebo, od 4 bolesnika koji su imali 17 događaja procijenjenih kao napadaj pankreatitisa u prethodnih 5 godina, 3 bolesnika iskusila su 4 napadaja pankreatitisa tijekom razdoblja liječenja od 52 tjedna.

Otvoreni nastavak ispitivanja u bolesnika s FCS-om

CS7 je multicentrični, otvoreni nastavak ispitivanja faze 3 koji je još u tijeku, a dizajniran je kako bi procijenio sigurnost i djelotvornosti doziranja i produljenog doziranja volanesorsena u bolesnika s FSC-om. Svi uključeni bolesnici ili su sudjelovali u ispitivanju APPROACH, u ispitivanju CS16 ili su bili novi bolesnici s FSC-om te su dovršili kvalifikacijske procjene prije početka primanja 285 mg volanesorsena jednom na tjedan ili manjom učestalosti iz razloga sigurnosti ili podnošljivosti određenih u njihovom indeksirajućem ispitivanju. Liječeno je ukupno 67 bolesnika, a njih 50 (74%) nastavilo je primati terapiju što čini 38 (76%) bolesnika u skupini koja nije prethodno liječena, 9 (18%) u skupini koja je primala volanesorsen u sklopu APPROACH ispitivanja te 3 (6%) u skupini koja je primala volanesorsen u sklopu ispitivanja CS16. Od 50 bolesnika koji su još uvijek na liječenju, 8 ih je imalo pauzu u doziranju, 8 ih je imalo prilagodbu doziranja te ih je 29 imalo i pauzu u doziranju i prilagodbu doziranja.

Najnoviji podaci ispitivanja CS7 koje je u tijeku, prikazani su u Tablici 6. Postotak promjene razine triglicerida natašte izmjenjenih na početku indeksirajućeg ispitivanja u odnosu na razine izmjerene u 3. mjesecu otvorenog ispitivanja CS7 za bolesnike u skupini prethodno liječenoj volanesorsenom u sklopu ispitivanja APPROACH iznosili su -49,2% odnosno -64,9% u ispitivanju CS16. Postotak promjene početne razine triglicerida natašte u indeksirajućem ispitivanju u odnosu na otvoreno ispitivanje u 6. mjesecu za bolesnike koji su primali volanesorsen u ispitivanju APPROACH bio je -54,8% odnosno -35,1% u 12. mjesecu.

Tablica 6: Sažetak razine triglicerida natašte (srednja vrijednost (SD, SEM), mg/dl) tijekom vremena u ispitivanju CS7

Vremenska točka	Skupina koja nije prethodno liječena (početak otvorenog ispitivanja ^a , N=51)			Liječeni volanesorsenom u ispitivanju APPROACH (početak indeksirajućeg ispitivanja ^a , N=14)			Liječeni volanesorsenom u ispitivanju CS16 (početak indeksirajućeg ispitivanja ^a , N=3)		
	n	Uočena vrijednost	% promjene od početka u CS7	n	Uočena vrijednost	% promjene od početka u APPROACH-u	n	Uočena vrijednost	% promjene od početka u C16
Početak ispitivanja ^a	51	2341 (1193, 167)	-	14	2641 (1228; 328)	-	3	2288 (1524; 880)	-
3. mjesec	47	804 (564, 82)	-59,8 (37,0; 5,4)-	14	1266 (812, 217)	-49,2 (34,8; 9,3)	3	855 (651, 376)	-64,9 (9,1; 5,3)
6. mjesec	49	1032 (695, 99)	-45,5 (42,9;6,1)	13	1248 (927; 257)	-54,8 (23,8; 6,6)	3	1215 (610; 352)	-43,0 (19,7; 11,4)

12. mjesec	39	1345 (959; 154)	-31,6 (44,6; 7,1)	12	1670 (1198; 346)	-35,1 (45,6; 13,2)	3	1369 (897; 518)	-39,9 (34,2; 19,7)
15. mjesec	22	1374 (1090; 232)	-36,4 (41,0; 8,7)	10	1886 (1219; 386)	-26,5 (57,4;18,1)	0	NI	NI
18. mjesec	9	1139 (690; 230)	-38,7 (42,1; 14,0)	7	1173 (1122; 424)	-38,4 (32,2; 12,2)	0	NI	NI

^a Početne vrijednosti za skupinu koja nije prethodno liječena uzete su iz otvorenog ispitivanja CS7, a za skupine liječene volanesorsenom u sklopu ispitivanja APPROACH i CS16 uzete su iz odgovarajućeg indeksirajućeg ispitivanja.

NI = nije izračunato

Starija populacija

Klinička ispitivanja uključivala su 4 bolesnika s FSC-om u dobi od 65 godina liječenih volanesorsenom u randomiziranim kontrolnim ispitivanjima (CS2 ispitivanje faze II, 1 bolesnik; APPROACH ispitivanje, 3 bolesnika) te 6 bolesnika u dobi od 65 godina i više u otvorenom nastavku ispitivanja (CS7). Nisu uočene ukupne razlike u sigurnosti ili djelotvornosti između ovih i mlađih bolesnika, međutim podaci su ograničeni u ovoj podpopulaciji.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka volanesorsena u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju sindroma obiteljske hilomikronemije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.>

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon supkutane injekcije, vršne plazmatske koncentracije volanesorsena obično se dosežu u 2 do 4 sata. Apsolutna bioraspoloživost volanesorsena nakon jednokratne supkutane primjene je približno 80% (najvjerojatnije viša zato jer je korišten AUC od 0 do 24 sata i volanesorsen ima poluvijek od > 2 tjedna).

Nakon doze od 285 mg jednom na tjedan u bolesnika s FSC-om, procijenjena geometrijska srednja vrijednost (koeficijent varijacije % geometrijske srednje vrijednosti) C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 8,92 µg/ml (35%), AUC_{0-168h} je 136 µg*h/ml (38%), i C_{trough} je 127 ng/ml (58%) u bolesnika koji su ostali negativni na protutijela na lijek. Alternativni režim doziranja od 285 mg volanesorsena svaka dva tjedan rezultira s $C_{trough,ss}$ od približno 58,0 ng/ml, s C_{max} i AUC sličnim onim u režimu doziranja jednom na tjedan.

Distribucija

Volanesorsen se brzo i široko distribuirao u tkiva nakon supkutane ili intravenske primjene u svim ispitivanim vrstama. Procijenjeni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) u bolesnika s FSC-om je 330 l. Volanesorsen se u visokom postotku veže za proteine plazme (> 98%), a vezivanje ne ovisi o koncentraciji.

In vitro ispitivanja pokazuju da volanesorsen nije supstrat ili inhibitor P-glikoproteina (P-gp), proteina otpornosti raka dojke na lijekove (BCRP), transportnih polipeptida za organske anione (OATP1B1, OATP1B3), pumpi za izbacivanje žučnih soli (BSEP), transportera organskih kationa (OCT1, OCT2) ili transportera organskih aniona (OAT1, OAT3).

Biotransformacija

Volanesorsen nije supstrat za metabolizam posredovan CYP-om te se metabolizira u tkivima putem endonukleaza kako bi nastali kraći oligonukleotidi koji su onda supstrati za dodatni metabolizam putem egzonukleaza. Nepromijenjeni volanesorsen je prevladavajuća komponenta u krvotoku.

In vitro ispitivanja pokazuju da volanesorsen nije inhibitor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, ili CYP3A4 ili induktor CYP1A2, CYP2B6, ili CYP3A4.

Eliminacija

Eliminacija uključuje i metabolizam u tkivima i izlučivanje u urin. Količina nepromijenjenog lijeka u urinu u ljudi bila je ograničena na < 3% primijenjene supkutane doze nađene unutar 24 sata nakon doziranja. Nepromijenjeni lijek te metaboliti skraćenog, 5- do 7-mernog lanca čine približno 26% odnosno 55% oligonukleotida koji su nađeni u urinu. Nakon supkutane primjene, terminalni poluvijek eliminacije je približno 2 do 5 tjedna.

Kod životinja je eliminacija volanesorsena bila spora i događala se uglavnom izlučivanjem urinom što je odražavalo brzi plazmatski klirens uglavnom prema tkivima. I volanesorsen i kraći oligonukleotidni metaboliti (pretežno 7-merni metaboliti (generirani ili iz 3'-delecija ili 5'-delecija)) identificirani su u ljudskom urinu.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika pojedinačnih i višestrukih doza volanesorsena u zdravih dobrovoljaca i bolesnika s hipertrigliceridemijom pokazala je da je C_{max} volanesorsena proporcionalan dozi za raspone doza od 100 do 400 mg, a AUC je blago viši od proporcionalnog dozi u istom rasponu doziranja. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se približno 3 mjeseca nakon početka terapije volanesorsenom. Uočena je akumulacija u C_{trough} (7 do 14 puta) te malen ili nikakav porast za C_{max} ili AUC nakon tjedne supkutane primjene u rasponu doza od 200 do 400 mg. Uočena je određena akumulacija u AUC i C_{max} za dozu od 50 do 100 mg. S obzirom da će doza biti 285 mg primjenjeno svaka dva tjedna ili 142,5 mg tjedno, mali porast u C_{max} ili AUC očekuje se nakon višekratnog doziranja u kliničkoj situaciji.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetička populacijska analiza ukazuje da blago i umjereno oštećenje funkcije bubrega nema klinički značajan učinak na sistemsku izloženost volanesorsenu. Nisu dostupni podaci u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika volanesorsena u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije poznata.

Dob, spol, težina i rasa

Na temelju farmakokinetičke populacijske analize, dob, tjelesna težina, spol ili rasa nemaju klinički značajnog utjecaja na izloženost volanesorsenu. U ispitanika starijih od 75 godina dostupni su ograničeni podaci.

Stvaranje anti-volanesorsen protutijela koji utječu na farmakokinetiku

Čini se da stvaranje anti-volanesorsen protutijela koja se na njega vežu povećava ukupni C_{trough} za 2 do 19 puta.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Snižavanja broja trombocita ovisna o dozi i vremenu uočena su u ispitivanjima ponovljene doze na makaki majmunima. Smanjenje je bilo postupno, samoodrživo i nije se spustilo do štetnih razina. Kod pojedinih majmuna u 9-mjesečnom ispitivanju skupina liječenih lijekom uočena je teška trombocitopenija pri klinički relevantnoj izloženosti, a isto je uočeno i u kliničkim ispitivanjima. Pad broja trombocita nije bio akutan te se smanjio na ispod 50 000 stanica/ μ l. Razine trombocita oporavile su se nakon završetka primjene, ali opet su pale ispod 50 000 stanica/ μ l nakon nastavka liječenja u nekih majmuna. Smanjene razine trombocita uočene su također u ispitivanjima ponovljene doze na glodavcima. Mehanizam djelovanja za uočenu trombocitopeniju trenutno nije poznat.

U nekliničkim ispitivanjima su razine volanesorsena u mlijeku bile vrlo niske u ženki miša u laktaciji. Koncentracije u mlijeku ženki miševa bile se > 800 puta niže od efektivne koncentracije u tkivu maternalne jetre. Zbog niske oralne bioraspoloživosti volanesorsena ne smatra se vjerojatnim da će te niske koncentracije u mlijeku uzrokovati sistemsku izloženost pri dojenju (vidjeti dio 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev hidroksid (za prilagodbu pH)
Kloridna kiselina (za prilagodbu pH)
Voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

4 godina.

Ovaj lijek može se izvaditi iz hladnjaka i pohraniti u originalnom pakiranju pri sobnoj temperaturi (ispod 30 °C) do 6 tjedana. U ovom 6-tjednom razdoblju može se čuvati prema potrebi na temperaturi između one u hladnjaku i sobne temperature (do 30 °C). Ovaj se lijek mora odmah baciti ako se ne iskoristi unutar 6 mjeseci nakon prvog vađenja iz pohrane u hladnjaku.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka od stakla tipa I sa silikoniziranim klorobutilnim gumenim čepom i pričvršćenom iglom s kapicom, napunjena za isporuku jedne doze od 1,5 ml otopine.

Veličine pakiranja: jedna napunjena štrcaljka ili višestruko pakiranje koje sadrži 4 (4 pakiranja od 1) napunjene štrcaljke.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijek treba vizualno pregledati prije primjene. Otopina mora biti bistra i bezbojna do žućkasta. Ako je otopina zamućena ili sadrži vidljive čestice, sadržaj se ne smije injicirati i lijek se mora vratiti u ljekarnu.

Svaku napunjenu štrcaljku smijete upotrijebiti samo jednom i potom je odložite u spremnik za oštre predmete u skladu s lokalnim smjernicama o odlaganju otpada.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
Regus House, Harcourt Centre,
Harcourt Road
Dublin 2
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1360/001

EU/1/19/1360/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03 svibnja 2019.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16. ožujka 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije puštanja u promet lijeka Waylivra u svakoj državi članici, nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući medije za komunikaciju, načine distribucije te druge aspekte programa.

Cilj programa je pružiti informacije o rizicima trombocitopenije i krvarenja; savjetovati o praćenju trombocita te pružiti pojedinosti o algoritmu prilagodbe učestalosti doziranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj se lijek stavlja u promet, svi zdravstveni radnici, bolesnici i njegovatelji od kojih se očekuje da propisuju, izdaju i koriste lijek Waylivru imaju pristup/dobiju sljedeći edukacijski paket:

- Edukacijski materijal za liječnika
- Paket s informacijama za bolesnika
- **Edukacijski materijal za liječnika** treba sadržavati:
 - Sažetak opisa svojstava lijeka
 - Vodič za zdravstvene radnike
- **Vodič za zdravstvene radnike** će sadržavati sljedeće ključne elemente:
 - Relevantne informacije o trombocitopeniji i teškom krvarenju
 - Pojednosti o populaciji pod povišenim rizikom od trombotičnosti i krvarenja (tj. onima koji teže manje od 70 kg) te bolesnicima za koje je Waylivra kontraindicirana (tj. bolesnicima s kroničnom ili nerazjašnjenom trombocitopenijom)
 - Preporuke za praćenje razine trombocita koje uključuju preporuke za prilagodbu doziranja, i prije i tijekom liječenja
 - Potrebno je osigurati da su bolesnicima svjesni mogućnosti trombocitopenije te da je potrebno odmah potražiti liječničku pomoć u slučaju znakova krvarenja. Bolesnike se mora podsjećati da pročitaju uputu o lijeku te vodič za bolesnika/njegovatelja
 - Informacije o registru za FCS te PASS ispitivanje kao i važnost doprinosa tim ispitivanjima
- **Paket s informacijama za bolesnika** treba sadržavati:
 - Uputu o lijeku
 - Vodič za bolesnika/njegovatelja
- **Vodič za bolesnika/njegovatelja** sadržavat će sljedeće ključne elemente:
 - Relevantne informacije o trombocitopeniji i teškom krvarenju
 - Informaciju o važnosti praćenja razina trombocita
 - Informaciju o mogućoj potrebi za prilagodbom doziranja ili pauzama u terapiji na temelju rezultata pretraga trombocita
 - Informaciju kako je znakove trombocitopenije potrebno imati na umu i upozoriti na njih, te o važnosti hitnog traženja pomoći od zdravstvenog radnika
 - Informacije o registru za FCS te PASS ispitivanju, te ohrabrenje za sudjelovanje u tim ispitivanjima
 - Informaciju o prijavljivanju bilo kakvih nuspojava zdravstvenom radniku

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14. stavku 7. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
<p>Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): podnositelj zahtjeva će provesti i predati rezultate ispitivanja na temelju Registra kako bi se procijenila sigurnost lijeka Waylivra s obzirom na trombocitopeniju i krvarenje (uključujući incidenciju, težinu i ishode) u bolesnika s FCS u skladu s preporukama za doziranje te algoritmom za doziranje te ispitati adherenciju u zahtjevima za praćenjem razina trombocita i prilagodbu doziranja.</p> <p>Podnositelj zahtjeva će osigurati dugoročno praćenje bolesnika u Registru.</p>	<p>3. kvartal 2026.</p>

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA – POJEDINAČNO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Waylivra 285 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
volanesorsen

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 200 mg volanesorsen natrija, što odgovara 190 mg volanesorsena.
Jedna napunjena štrcaljka sadrži jednu dozu od 285 mg volanesorsena u 1,5 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Voda za injekcije, kloridna kiselina i natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 napunjena štrcaljka

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Može se čuvati na sobnoj temperaturi do 6 tjedana.
Datum prvog vađenja iz hladnjaka:

Štrcaljku čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
Regus House, Harcourt Centre,
Harcourt Road
Dublin 2
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Waylivra

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA – VIŠESTRUKO PAKIRANJE S PLAVIM OKVIROM

1. NAZIV LIJEKA

Waylivra 285 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
volanesorsen

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 200 mg volanesorsen natrija što odgovara 190 mg volanesorsena.
Jedna napunjena štrcaljka sadrži jednu dozu od 285 mg volanesorsena u 1,5 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Voda za injekcije, kloridna kiselina i natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.
Višestruko pakiranje: 4 (4 pakiranja od 1) napunjene štrcaljke

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Može se čuvati na sobnoj temperaturi do 6 tjedana.
Štrcaljku čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
Regus House, Harcourt Centre,
Harcourt Road
Dublin 2
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Waylivra

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA – VIŠESTRUKO PAKIRANJE BEZ PLAVOG OKVIRA

1. NAZIV LIJEKA

Waylivra 285 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
volanesorsen

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 200 mg volanesorsen natrija što odgovara 190 mg volanesorsena.
Jedna napunjena štrcaljka sadrži jednu dozu od 285 mg volanesorsena u 1,5 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Voda za injekcije, kloridna kiselina i natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.
1 napunjena štrcaljka. Dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Može se čuvati na sobnoj temperaturi do 6 tjedana.
Datum prvog vađenja iz hladnjaka:

Štrcaljku čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
Regus House, Harcourt Centre,
Harcourt Road
Dublin 2
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Waylivra

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Waylivra 285 mg injekcija
volanesorsen
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1,5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Waylivra 285 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki volanesorsen

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ili ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ili ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Waylivra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Waylivru
3. Kako primjenjivati Waylivru
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Waylivru
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Waylivra i za što se koristi

Waylivra sadrži djelatnu tvar volanesorsen koja pomaže u liječenju stanja zvanog sindrom obiteljske hilomikronemije (FCS). FCS je genetska bolest koja uzrokuje abnormalno visoke razine masnoća u krvi zvanih trigliceridi. To može dovesti do upale gušterače što uzrokuje tešku bol. Skupa s kontroliranim dijetom sa smanjenim unosom masnoća, Waylivra pomaže sniziti razine triglicerida u Vašoj krvi.

Waylivra se može dati nakon što ste već primili druge lijekove za snižavanje razina triglicerida u krvi, a koji kod Vas nisu postigli veći učinak.

Primit ćete Waylivru samo ako genetičko testiranje potvrdi da imate FCS te da ste pod vrlo visokim rizikom od pankreatitisa.

Morate nastaviti s dijetom s niskom sadržajem masnoća koju Vam je liječnik propisao tijekom liječenja Waylivrom.

Ovaj lijek je namijenjen za bolesnike u dobi od 18 i više godina.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Waylivru

Nemojte primjenjivati Waylivru ako:

- ste alergični na volanesorsen ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- imate stanje zvano trombocitopenija, što znači da imate vrlo nizak broj trombocita u Vašoj krvi (manje od $140 \times 10^9/l$). Možda ste uočili da Vam je u slučaju ozljedu koja uzrokuje krvarenje potrebno puno vremena da krvarenje prestane (više od 5 do 6 minuta za ogrebotinu

na koži). Vaš liječnik će prije početka liječenja ovim lijekom provesti pretrage kako bi provjerio imate li ovo stanje. Možda dosad niste niti znali da imate ovo stanje ili što bi ga moglo uzrokovati.

Ako se išta od prethodno navedenog odnosi na Vas ili ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom prije uporabe Waylivre.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Waylivru ako imate ili ste imali ijedan od sljedećih zdravstvenih problema:

- Vrlo visoke razine triglicerida koje nisu uzrokovane FCS-om.
- Vrlo nizak broj trombocita, vrste stanica u Vašoj krvi koje stvaraju nakupine kako bi se Vaša krv zgrušala (trombocitopenija); Vaš liječnik će provesti krvne pretrage prije početka primjene ovog lijeka kako bi provjerio broj trombocita u Vašoj krvi.
- Bilo kakve probleme s jetrom.

Krvne pretrage

Vaš liječnik će provesti krvne pretrage prije nego počnete uzimati ovaj lijek kako biste provjerili broj trombocita i potom će ih redovito provoditi nakon što počnete uzimati Waylivru kako biste provjerili razine trombocita.

Morate odmah posjetiti svog liječnika ako imate bilo koje znakove niske razine trombocita poput neuobičajenog ili produljenog krvarenja, crvenih mrlja koje se javljaju na koži (zване petehije), neobjašnjivi nastanak modrica, krvarenje koje ne prestaje ili krvarenje iz nosa ili ako Vam se javi ukočenost vrata ili teška glavobolja.

Vaš liječnik može također provoditi krvne pretrage svaka 3 mjeseca kako bi provjerio ima li znakova oštećenja jetre. Morate se odmah javiti liječniku ako imate ikakve bilo kakve znakove oštećenja jetre poput žutila kože i bjeloočnica, boli ili oticanja u trbuhu, mučninu ili povraćanje, zbunjenosti ili općeg lošeg osjećanja.

Prema potrebi, Vaš liječnik može izmijeniti učestalost primjene vašeg lijeka ili uporabu može privremeno prekinuti. Možda ćete se morati obratiti liječniku specijalisti za poremećaje krvi kako bi se odredilo trebete li nastaviti terapiju lijekom Waylivra ili ne.

Pretrage urina

Vaš liječnik može provesti pretrage urina i/ili krvi svaka 3 mjeseca kako bi provjerio ima li znakova oštećenja vaših bubrega. Morate se odmah javiti liječniku ako imate bilo kakve znakove oštećenja bubrega poput oticanja u gležnjevima, nogama ili stopalima, smanjeno izmokravanje u odnosu na inače, nedostatak zraka, mučninu, zbunjenost ili osjećaj velikog umora ili omamljenost.

Prehrana

Prije primjene ovog lijeka morate biti na dijeti koja je osmišljena za snižavanje razine triglicerida u Vašoj krvi.

Važno je da se pridržavate ove dijeti za snižavanje triglicerida dok primjenjujete Waylivru.

Djeca i adolescenti

Ne uzimajte Waylivru ako ste mlađi od 18 godina. Waylivra nije ispitivana u bolesnika mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Waylivra

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Važno je da obavijestite svog liječnika ako ste već liječeni bilo čime od sljedećeg:

- Lijekovima za sprječavanje krvnih ugrušaka, npr. acetilsalicilatnom kiselinom, dipiridamolom ili varfarinom.

- Drugim lijekovima koji mogu promijeniti način zgrušavanja Vaše krvi, uključujući nesteroidne protuupalne lijekove poput ibuprofena, lijekova za sprječavanje srčanih i moždanih udara poput klopidogrela, tikagrelora i prasugrela, antibiotika poput penicilina, lijekova poput ranitidina (koji se koristi za smanjenje želučane kiseline) i kinina (koji se koristi za liječenje malarije).
- Lijekovi koji mogu uzrokovati probleme s Vašom jetrom, poput paracetamola.

Waylivra s alkoholom

Učinak uzimanja lijeka Waylivra s alkoholom nije poznat. Morate izbjegavati alkohol tijekom liječenja ovim lijekom zbog rizika od oštećenja jetre.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Preporučuje se izbjegavati uporabu lijeka Waylivra tijekom trudnoće.

Nije poznato izlučuje li se Waylivra u majčino mlijeko. Preporučuje se da o dojenju raspravite sa svojim liječnikom kako biste vidjeli što je najbolje za Vas i Vaše dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će Waylivra utjecati na vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Waylivru

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarniku. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Prije nego dobijete ovaj lijek Vaš će liječnik isključiti druge uzroke visokih razina triglicerida, poput dijabetesa ili problema s Vašom štitnom žlijezdom.

Vaš će Vam liječnik reći koliko često morate primjenjivati ovaj lijek. Liječnik Vam može promijeniti učestalost primjene ovog lijeka ili može privremeno ili trajno prekinuti liječenje njime, ovisno o Vašim rezultatima pretraga krvi i urina ili pojavi nuspojava.

Vas ili Vašeg njegovatelja će se obučiti kako upotrebljavati Waylivru u skladu s uputama u ovoj uputi o lijeku. Waylivra se mora injicirati pod kožu (supkutano) na način koji Vam je pokazao liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik i morate se pobrinuti da injicirate svu tekućinu u štrcaljki. Svaka napunjena štrcaljka ovog lijeka namjenjena je za jednokratnu uporabu i omogućuje primjenu doze od 285 mg u 1,5 ml.

Prije uporabe ovog lijeka važno je da pročitate, shvatite i pomno se pridržavate uputa za primjenu.

Upute za primjenu nalaze se na kraju ove upute.

Ako primijenite više Waylivre nego što ste trebali

Ako injicirate previše Waylivre, obratite se svom liječniku ili ljekarniku ili odmah otiđite u hitnu službu čak i ako nemate simptoma.

Ako ste zaboravili primijeniti Waylivru

Ako propustite dozu, obratite se svom liječniku da biste pitali kada uzeti sljedeću dozu. Ako propustite dozu i to primjetite unutar 48 sati od propuštanja, morate čim prije primijeniti propuštenu dozu. Ako niste primijetili unutar 48 sati, onda preskočite propuštenu dozu, a sljedeću injekciju primijenite kad je i predviđena prema uobičajenom rasporedu. Nemojte injicirati više od jedne doze unutar 2 dana.

Ako prestanete primjenjivati Waylivru

Nemojte prekidati primjenu Waylivre dok to niste raspravili sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Ako primijetite sljedeće nuspojave, odmah se obratite svom liječniku:

- simptomi koji mogu ukazivati na nizak broj trombocita u Vašoj krvi (trombociti su stanice bitne za zgrušavanje krvi). Morate odmah posjetiti svoj liječnika ako imate bilo koje znakove niske razine trombocita poput neuobičajenog ili produljenog krvarenja, crvenih mrlja koje se javljaju na koži (zване petehije), neobjašnjiv nastanak modrica, krvarenje koje ne prestaje ili krvarenje iz nosa ili ako Vam se javi ukočenost vrata ili teška glavobolja.

Druge nuspojave

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Reakcije na mjestu injekcije (bol, crvenilo, vrućina, suhoća, oticanje, svrbež, trnci, otvrdnuće, stvaranje prištića, nastanak modrica, krvarenje, utrnulost, promjene boje ili osjećaj pečenja na mjestu davanja injekcije). Možete smanjiti vjerojatnost nastanka reakcije na mjestu injekcije ako pričekate da Waylivra dosegne sobnu temperaturu prije injiciranja i potom nakon injiciranja primijenite led na mjesto injiciranja.

Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Krvne pretrage koje pokazuju neuobičajeno visoke ili niske razine bijelih krvnih stanica u krvi.
- Lako ili prekomjerno stvaranje modrica ili stvaranje modrica bez očitog uzroka.
- Krvarenje ispod kože koje se doima poput osipa, krvarenje iz desni ili usne šupljine, krv u urinu ili stolici, krvarenje iz nosa ili neuobičajeno jako menstrualno krvarenje.
- Alergijska reakcija čiji simptomi uključuju kožni osip, ukočenost zglobova ili vrućicu.
- Krv ili bjelanjčevine u urinu
- Promjene u rezultatima nekih krvnih pretraga, uključujući:
 - o porast razine nekih sastojaka krvi: kreatinina, uree, transaminaza, jetrenih enzima
 - o porast u vremenu zgrušavanja krvi
 - o smanjenje razine hemoglobina u Vašoj krvi
 - o smanjenje brzine prolaska krvi kroz Vaše bubrege
- Dijabetes, čiji simptomi uključuju pojačanu žeđ, učestaliju potrebu za mokrenjem (posebice po noći), izrazitu glad, teški umor te neobjašnjivi gubitak tjelesne težine.
- Poteškoće sa spavanjem.
- Glavobolja, utrnulost, trnci ili trnci i bockanje, osjećaj nesvjestice ili nesvjestica, omaglica ili drhtavica.
- Smetnje vida poput bljeskajućih svjetala ili kratke, privremene sljepoće na jedno oko, krvarenje ispod površine oka ili zamućeni vid.
- Visoki krvni tlak.
- Navala vrućine, pojačano znojenje, noćno znojenje, zimica, osjećaj vrućine, bol, bolest nalik gripi ili opće loše osjećanje.
- Kašalj, poteškoće s disanjem, začepljen nos, oticanje grla, piskanje.
- Osjećaj mučnine, suha usta, proljev, oticanje vrata, lica ili desni, bol ili oticanje u trbuhu, loša probava.
- Crvenilo kože, osip, prištići, zadebljanje kože ili stvaranje ožiljka, ili svrbež kože poznat kao „koprivnjača“ (urtikarija).

- Bol u mišićima, bol u šakama i stopalima, bol ili ukočenost u zglobovima, bol u leđima, bol u vratu, bol u čeljusti, mišićni spazmi ili drugi bolovi u tijelu.
- Teški umor, slabost ili gubitak energije, zadržavanje tekućine, bol u prsima koja nije povezana sa srcem.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Waylivru

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici štrcaljke iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Waylivra se može čuvati na sobnoj temperaturi (na temperaturi do 30 °C) u originalnoj kutiji do 6 tjedana nakon vađenja iz hladnjaka. Tijekom ovog razdoblja ovaj lijek se može čuvati ili na sobnoj temperaturi ili vratiti natrag u hladnjak prema potrebi. Datum prvog vađenja pakiranja iz hladnjaka treba zabilježiti na vanjskoj kutiji na naznačenom prostoru. Ako se ne upotrijebi unutar 6 tjedana nakon prvog vađenja iz hladnjaka, lijek treba baciti. Ako je datum isteka roka valjanosti na naljepnici štrcaljke istekao tijekom 6-tjednog razdoblja čuvanja na sobnoj temperaturi, štrcaljka se ne smije upotrijebiti i treba je baciti.

Nemojte upotrebljavati ovaj lijek ako je otopina zamućena ili sadrži vidljive čestice; mora biti bistra i bezbojna do blijedo žuta.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Waylivra sadrži

Djelatna tvar je volanesorsen. Jedna napunjena štrcaljka s jednom dozom sadrži 285 mg volanesorsena u 1,5 ml otopine.

Ostali sastojci su voda za injekcije, natrijev hidroksid i kloridna kiselina (za prilagodbu razine kiselosti) (vidjeti dio 2 pod „Natrij“).

Kako Waylivra izgleda i sadržaj pakiranja

Waylivra se isporučuje u kutiji kao štrcaljka s iglom i kapicom za iglu, napunjena bistrom, bezbojnom do blijedožutom otopinom. Napunjena je za isporuku jedne doze od 1,5 ml otopine nakon potpunog pritiskanja klipa štrcaljke.

Dostupna je kao jedna napunjena štrcaljka u kutiji ili kao višestruko pakiranje od 4 (4 pakiranja od 1 kutije) napunjene štrcaljke.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
Regus House, Harcourt Centre,

Harcourt Road,
Dublin 2
Irska

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

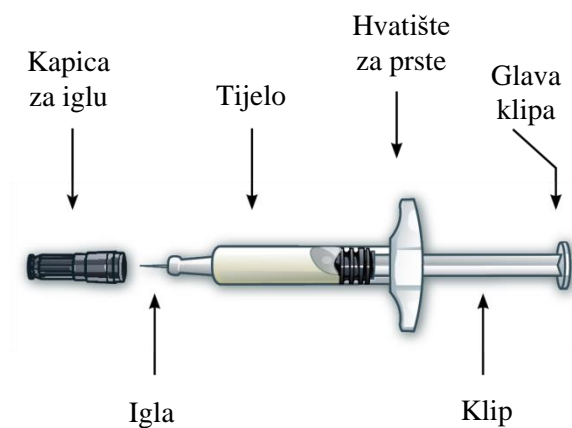
Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

Upute za uporabu

Waylivra je injekcija koja se daje pod kožu (supkutano) s napunjenom štrcaljkom za jednokratnu uporabu.

Nemojte upotrebljavati lijek Waylivru dok niste u potpunosti shvatili postupak opisan u nastavku. Ako imate pitanja o načinu uporabe lijeka Waylivra, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

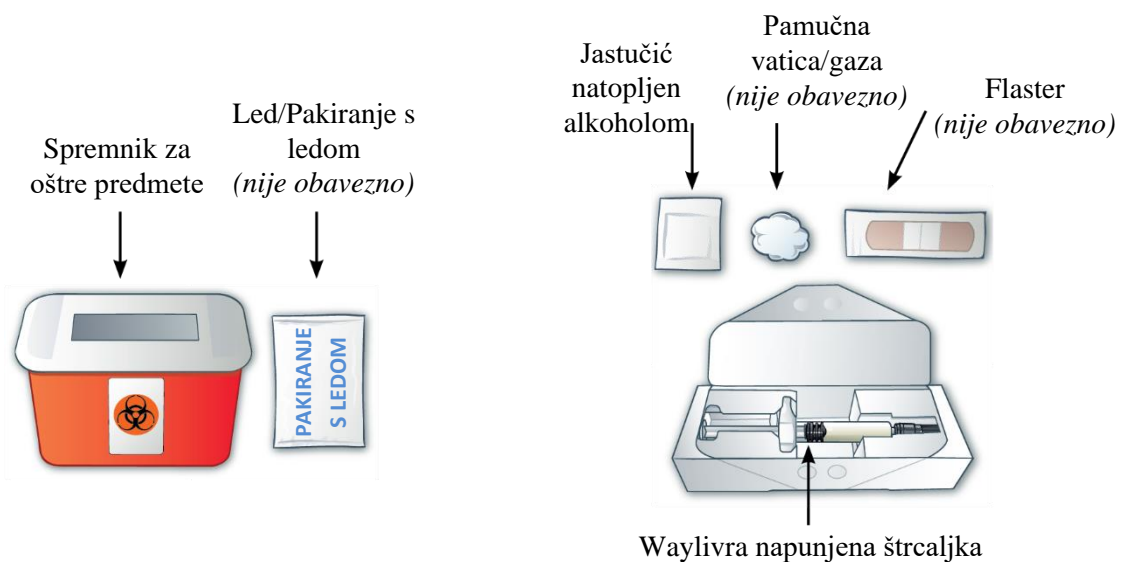
Dijelovi napunjene štrcaljke



Pripremite se za injiciranje

1. Operite ruke i pripremite sve što Vam je potrebno za injekciju

Temeljito operite ruke sapunom (barem 3 minute) i dobro ih osušite. Postavite sljedeće predmete na dobro osvijetljenom području na čistoj, ravnoj površini (slika A).



slika A

2. Pustite da injekcija dosegne sobnu temperaturu

Ako je štrcaljka bila u hladnjaku, pustite da napunjena štrcaljka dosegne sobnu temperaturu vadeći je iz hladnjaka barem 30 minuta prije davanja injekcije.

Injekcija koja sadrži hladnu tekućinu može uzrokovati reakcije na mjestu injekcije poput boli, crvenila ili oticanja.

Nemojte koristiti druge načine zagrijavanja štrcaljke poput mikrovalne pećnice ili tople vode.



slika B

3. Provjerite rok valjanosti

Provjerite rok valjanosti na kutiji.

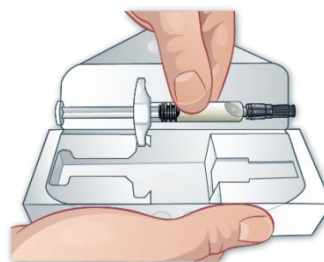
Rok valjanosti na pakiranju odnosi se na rok valjanosti lijeka koji se čuva u hladnjaku.

Datum prvog vađenja pakiranja iz hladnjaka treba zabilježiti na kutiji na naznačenom prostoru.

Nemojte upotrebljavati Waylivru ako je istekao rok valjanosti ili ako je bila pohranjena dulje od 6 tjedana na sobnoj temperaturi. Nazovite svog liječnika ili ljekarnika kako biste dobili novo pakiranje.

4. Izvadite štrcaljku i pregledajte lijek

Otvorite kutiju i izvadite štrcaljku tako što ćete je uhvatiti za tijelo i povući ravno van (slika C).

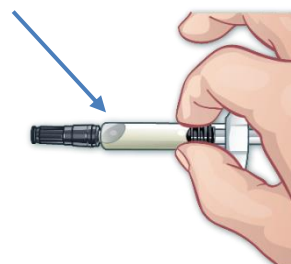


slika C

Pogledajte lijek u štrcaljki. Tekućina mora biti bistra te bezbojna do žućkasta. Normalno je vidjeti veliki zračni mjehurić (slika D).

Nemojte ga pokušavati istisnuti prije injiciranja. Injiciranje otopine sa zračnim mjehurićem nije štetno.

Nemojte upotrebljavati napunjenu štrcaljku ako je tekućina zamućena ili u njoj plutaju čestice.



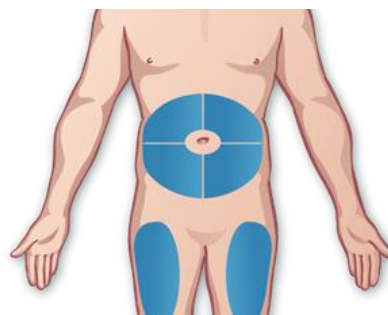
slika D

5. Odaberite mjesto injiciranja

Ako si sami dajete injekciju:

Trbuh – područje trbuha kako je prikazano, osim približno 5 cm oko pupka.

Bedra – prednji, srednji dio kako je prikazano (slika E).



slika E

Ako dajete injekciju nekome drugome kao njegovatelj, pored prethodno spomenutih mjesta možete koristiti i:

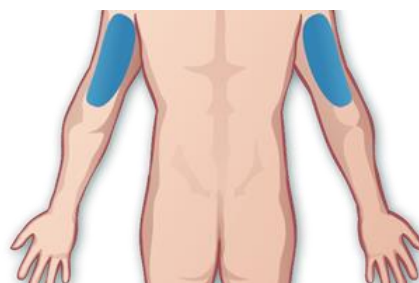
Ruke – stražnje gornje dijelove kako je to prikazano (slika F).

Za sve injekcije:

Mijenjajte mjesta davanja injekcije za svaku injekciju.

Izbjegavajte injiciranje u području struka gdje bi Vaša odjeća mogla trljati ili pritiskati područje davanja injekcije.

Nemojte injicirati lijek u tetovaže, madeže, urođene promjene na koži, modrice, osipe ili područja gdje je koža osjetljiva, crvena, otvrdnula, oštećena, s opeklinama ili upaljena.



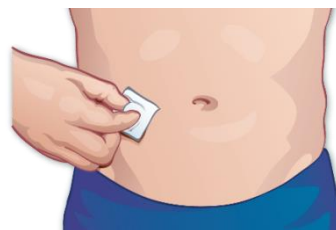
slika F

Razgovarajte sa svojim zdravstvenim radnikom ako niste sigurni na koje si mjesto morate dati injekciju.

Injiciranje

6. Pripremite mjesto injiciranja

Očistite odabrano mjesto injekcije jastučićem namočenim alkoholom (slika G).



slika G

7. Skinite kapicu igle

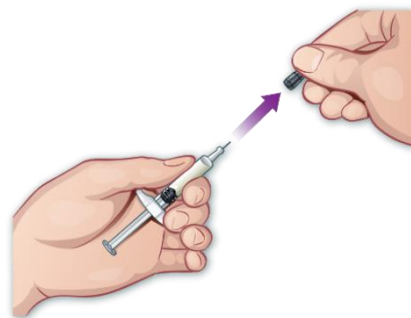
Skinite kapicu s igle držeći tijelo štrcaljke s iglom okrenuto u smjeru suprotnom od Vas te povlačeći ravno kapicu s igle (slika H).

Možete vidjeti kapljicu tekućine na vrhu igle. To je normalno.

Nemojte držati za klip ili glavu klipa dok skidate kapicu s igle.

Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku ako igla izgleda oštećena.

Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku ako ste je ispustili bez kapice.



slika H

8. Uхватite kožu u nabor

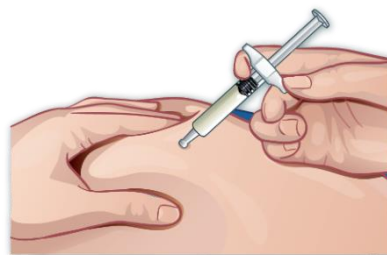
Slobodnom rukom, uхватite u nabor kožu oko područja na koje ćete dati injekciju (slika I).



slika I

9. Umetnite iglu

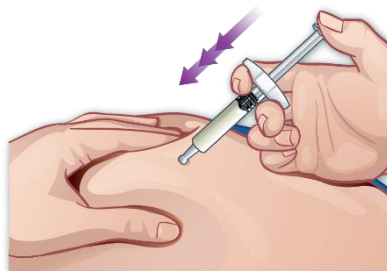
Umetnite iglu na mjesto injekcije brzim, čvrstim pokretom bez dodirivanja glave klip. Iglu treba umetnuti pod kutom od 45 stupnjeva u odnosu na površinu kože (slika J).



slika J

10. Injicirajte Waylivru

Injicirajte tekućinu tako što ćete držeći palac na klip štrcaljke **lagano pogurati** klip prema dolje koliko je moguće, sve dok štrcaljka ne bude potpuno prazna (slike K i L).



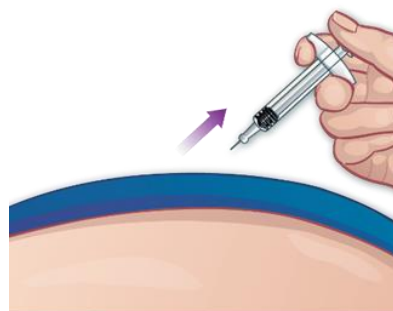
slika K



slika L

11. Izvucite iglu

Izvadite iglu iz mjesta davanja injekcije izvlačenjem pod istim kutom pod kojim je bila umetnuta (slika M).



slika M

Nakon davanja injekcije

12. Bacite iskorištenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete

Odmah nakon davanja injekcije, bacite iskorištenu

štrcaljku sukladno uputama Vašeg liječnika, obično u spremnik za oštre predmete (slika N), pridržavajući se ovih koraka.

Bacite kapicu za iglu nakon injiciranja.

Nemojte ponovno vraćati kapicu igle na štrcaljku.

Ako nemate spremnik za zbrinjavanje oštih predmeta, možete upotrijebiti spremnik za kućni otpad koji je:

- načinjen od tvrde i otporne plastike,
- koji se može čvrsto zatvoriti poklopcem, čiji je poklopac otporan na probijanje tako da oštri predmeti ne mogu proviriti van,
- uspravan i stabilan tijekom uporabe,
- otporan na propuštanje,
- Ispravno označen upozorenjem o opasnom otpadu koji sadrži.

Kada je spremnik za zbrinjavanje oštih predmeta skoro pun, morate se pridržavati lokalne smjernice o pravilnom zbrinjavanju spremnika s oštrim predmetima. Možda postoje posebni lokalni propisi o zbrinjavanju igala i štrcaljki. Upitajte svog ljekarnika ili provjerite internetsku stranicu svoje lokalne uprave (ako je dostupno) za više pojedinosti o tome kako morate zbrinuti oštre predmete u svom mjestu stanovanja.

Nemojte zbrinjavati svoj spremnik s oštrim predmetima u svoj kućni otpad.

Nemojte reciklirati svoj spremnik s iskorištenim oštrim predmetima.

Uvijek držite svoj spremnik s oštrim predmetima podalje od djece i kućnih ljubimaca.

13. Pobrinite se za mjesto davanja injekcije

Ako uočite krv na mjestu davanja injekcije, pritisnite lagano mjesto davanja injekcije sterilnom pamučnom vaticom i stavite flaster ako je potrebno (slika O).

Nemojte trljati mjesto davanja injekcije nakon injekcije.



slika O

Možete također staviti led na mjesto injekcije kako biste smanjili bol, crvenilo ili nelagodu (slika P).



slika P

Informacije o čuvanju

Kada prvi put dobijete pakiranje lijeka Waylivra, napunjenu štrcaljku u njenom pakiranju treba staviti i čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C).

Waylivra se može čuvati na sobnoj temperaturi (od 8 °C do 30 °C), u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti, do 6 tjedana. Tijekom ovog razdoblja od 6 tjedana, ovaj lijek se može čuvati ili na sobnoj temperaturi ili vratiti u hladnjak.

Nemojte zamrzavati Waylivra napunjenu štrcaljku.

Nemojte vaditi iz pakiranja ili skidati kapicu za iglu sve dok niste spremni za injiciranje.

Lijek odmah bacite ako ge ne iskoristite unutar 6 tjedana nakon prvog vađenja iz hladnjaka. Pogledajte datum koji ste zapisali na kutiji kako biste bili sigurni.