

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Waylivra 285 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur 200 mg volanesorsen natríum, sem jafngildir 190 mg volanesorseni.

Hver stakskammta áfyllt sprauta inniheldur 285 mg volanesorsen í 1,5 ml lausn.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær, litlaus eða aðeins gulleit lausn með sýrustig u.þ.b. 8 og osmólstyrk 363-485 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Waylivra er ætlað sem viðbót við breytt mataræði hjá fullorðnum sjúklingum með erfðafræðilega staðfesta arfbundna hækkun fitukirna í blóði (FCS, familial chylomicronemia syndrome) og mikla hættu á brisbólgu þegar breytt mataræði og meðferð til að draga úr þríglýseríðum hefur ekki skilað fullnægjandi árangri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Læknir með reynslu af meðferð sjúklinga með FCS á að hefja meðferðina og hafa umsjón með henni. Áður en meðferð með Waylivra hefst á að útiloka aðrar orsakir þríglýseríðahækkunar (t.d. sykursýki sem ekki hefur náðst stjórn á, vanstarfsemi skjaldkirtils) eða finna viðeigandi lausn á þeim.

Ráðlagður upphafsskammtur er 285 mg í 1,5 ml með inndælingu undir húð einu sinni í viku í 3 mánuði. Eftir 3 mánuði á að fækka skömmtum í 285 mg á tveggja vikna fresti.

Meðferð á þó að hætta þegar lækkun þríglýseríða í sermi er <25% eða þegar ekki tekst að ná gildi þríglýseríða undir 22,6 mmól/l eftir þriggja mánaða meðferð með 285 mg volanesorsen á viku.

Eftir 6 mánaða meðferð með volanesorseni á að íhuga að auka skammtatíðni í 285 mg vikulega ef svörun er ófullnægjandi með tilliti lækkunar þríglýseríða í sermi eftir mat reynds sérfræðings sem hefur umsjón með meðferðinni og að því tilskyldu að gildi blóðflagna sé innan eðlilegra marka. Draga á aftur úr tíðni skammta í 285 mg á 2 vikna fresti ef aukin skammtatíðni 285 mg einu sinni á viku hefur ekki haft viðbótaráhrif til að minnka gildi þríglýseríða eftir 9 mánuði.

Sjúklingum á að gefa fyrirmæli um að gefa inndælinguna alltaf á sama vikudegi í samræmi við læknisfræðilega ákvörðun á tíðni lyfjagjafa.

Ef skammtur gleymist og það uppgötvast innan 48 klst. á að segja sjúklingnum að gefa þann skammt eins fljótt og hægt er. Ef það uppgötvast ekki innan 48 klst. á að sleppa skammtinum sem gleymdist og gefa næstu inndælingu samkvæmt áætlun.

Eftirlit með blóðflögum og aðlögun skammta

Áður en meðferð er hafin á að gera blóðflagnatalningu. Ef blóðflögur eru undir $140 \times 10^9/l$ á að endurmeta með annarri mælingu u.þ.b. viku síðar. Ef blóðflögur eru enn undir $140 \times 10^9/l$ við seinni mælinguna á ekki að hefja meðferð með Waylivra (sjá kafla 4.3).

Þegar meðferð er hafin á að fylgjast með blóðflögum a.m.k. á tveggja vikna fresti, háð gildi blóðflagna.

Meðferð og eftirlit á að aðlaga í samræmi við rannsóknargildi í töflu 1.

Þegar hlé er gert á meðferð eða henni hætt vegna alvarlegrar blóðflagnafæðar á að íhuga vandlega ávinning og áhættu af áframhaldandi meðferð um leið og fjöldi blóðflagna er $\geq 100 \times 10^9/l$. Hjá sjúklingum sem hafa hætt meðferð á að hafa samráð við sérfræðing í blóðsjúkdómum áður en meðferð er hafin á ný.

Tafla 1. Eftirlit með Waylivra og ráðleggingar varðandi meðferð

Blóðflagnafjöldi ($\times 10^9/l$)	Skammtur (285 mg áfyllt sprauta)	Tíðni eftirlits
Eðlilegt gildi (≥ 140)	Upphafsskammtur: Vikulega Eftir 3 mánuði: Á 2 vikna fresti	Á 2 vikna fresti
100 til 139	Á 2 vikna fresti	Vikulega
75 til 99	Hlé á meðferð í ≥ 4 vikur og meðferð hafin aftur þegar gildi blóðflagna er $\geq 100 \times 10^9/l$	Vikulega
50 til 74 ^a	Hlé á meðferð í ≥ 4 vikur og meðferð hafin aftur þegar gildi blóðflagna er $\geq 100 \times 10^9/l$	Á 2-3 daga fresti
Innan við 50 ^{a, b}	Meðferð hætt Meðferð með sykursturum ráðlögð	Daglega

^a Sjá kafla 4.4 fyrir ráðleggingar um notkun blóðflöguhemjandi lyfja/bólguhemjandi gigtarlyfja (NSAID)/segavarnarlyfja.

^b Nauðsynlegt er að hafa samráð við sérfræðing í blóðsjúkdómum til þess að endurmeta ávinning og áhættu fyrir hugsanlega áframhaldandi meðferð með volanesorseni.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá öldruðum sjúklingum. Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum 65 ára og eldri (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi. Öryggi og verkun hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi hefur ekki verið metið og fylgjast á náið með þessum sjúklingum.

Skert lifrarstarfsemi

Lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Lyfið umbrotnar ekki fyrir tilstilli cytokrómi P450 ensímkerfisins í lifur og því er ólíklegt að aðlögun skammta sé nauðsynleg hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Lyfið er eingöngu ætlað til notkunar undir húð. Það má hvorki gefa í vöðva né í bláæð.

Hver áfyllt sprauta er eingöngu einnota.

Fyrir gjöf á að skoða Waylivra. Lausnin á að vera tær og litlaus eða aðeins gulleit. Ef lausnin er skýjuð eða inniheldur sjáanlegar agnir má ekki nota innihaldið til inndælingar og lyfinu á að skila í apótek.

Fyrsta inndælingin sem sjúklingur eða umönnunaraðili gefur á að vera gefin undir handleiðslu viðeigandi hæfs heilbrigðisstarfsmanns. Sjúklingar og/eða umönnunaraðilar eiga að fá þjálfun í að gefa lyfið í samræmi við upplýsingar í fylgiseðlinum.

Áfyllta sprautan á að ná stofuhita fyrir inndælingu. Hana á að taka úr kæli (2°C - 8°C) a.m.k. 30 mínútum fyrir notkun. Hana má ekki hita á neinn hátt. Eðlilegt er að sjá stórar loftbólur. Ekki á að reyna að fjarlægja þær.

Mikilvægt er að skipta um staði fyrir inndælingu. Inndælingarstaðir eru m.a. kviður, ofarlega á lærum eða utanverðir upphandleggir. Ef upphandleggur er notaður til inndælingar verður einhver annar að sjá um inndælinguna. Forðast á að gefa inndælingu í kringum mitti eða þar sem þrýstingur eða núningur getur orðið vegna fatnaðar. Lyfið á ekki að gefa í húðflúr, fæðingarbletti, mar, útbrot eða svæði þar sem húðin er viðkvæm, rauð, hörð, marin, sködduð, brennd eða bólgin.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Langvinn eða óútskýrð blóðflagnafæð. Meðferð á ekki að hefja hjá sjúklingum með blóðflagnafæð (fjöldi blóðflagna <140 x 10⁹/l).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blóðflagnafæð

Waylivra er mjög oft tengt fækkun blóðflagna hjá sjúklingum með FCS sem getur valdið blóðflagnafæð (sjá kafla 4.8). Meiri tilhneiging getur verið til blóðflagnafæðar hjá sjúklingum með lægri líkamsþyngd (undir 70 kg) meðan á meðferð með lyfinu stendur. Mikilvægt er að hafa náðið eftirlit m.t.t. blóðflagnafæðar meðan á meðferð hjá sjúklingum með FCS stendur (sjá kafla 4.2). Leiðbeiningar um aðlögun á tíðni eftirlits og skömmtnu er tilgreint í töflu 1 (sjá kafla 4.2).

Íhuga á að hætta meðferð með blóðflögughemjandi lyfjum/NSAID/segavarnarlyfjum þegar gildi blóðflagna er <75 x 10⁹/l. Hætta verður meðferð með þessum lyfjum þegar gildi blóðflagna er <50 x 10⁹/l (sjá kafla 4.5).

Sjúklingum á að gefa fyrirmæli um að tilkynna læknum tafarlaust um vísbendingar um blæðingu sem getur m.a. verið depilblæðingar, óútskýrt mar, blæðing undir augnslímhúð eða önnur óvenjuleg

blæðing (m.a. blóðnasir, blæðing úr tannholdi, í hægðum, óvenjulegar eða miklar tíðablæðingar), stífleika í hálsi, ódæmigerðan mikinn höfuðverk eða langvarandi blæðingu.

LDL-C gildi

Við meðferð með Waylivra geta gildi LDL-C aukist en eru yfirleitt innan eðlilegra marka.

Eiturverkun á nýru

Eiturverkun á nýru hefur komið fram eftir gjöf volanesorsens og annarra tjáningarhindra (antisense oligonucleotide) undir húð eða í bláæð. Ráðlagt er að fylgjast ársfjórðungslega með vísbendingum um eiturverkun á nýru með þvagstrimli. Við jákvæða svörun á að gera víðtækara mat á nýrnastarfsemi m.a. á að meta kreatínín í sermi og safna þvagi í 24 klst. fyrir magngreiningu á próteini í þvagi og meta kreatínínúthreinsun. Hætta á meðferð ef prótein í þvagi er ≥ 500 mg/24 klst. eða aukning kreatíníns í sermi er $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 míkromól/l), þ.e. hærra en efri mörk eðlilegra gilda (ULN) eða kreatínínúthreinsun metin með CKD-EPI jöfnu ≤ 30 ml/mín./1,73 m². Einnig á að hætta meðferð ef klínísk einkenni eða teikn eru um skerta nýrnastarfsemi meðan beðið er niðurstöðu til staðfestingar fyrra mats.

Eiturverkun á lifur

Hækkun lifrarendsímna hefur komið fram eftir gjöf annarra tjáningarhindra undir húð eða í bláæð. Fylgjast á með lifrarendsímum og bilirúbíni í sermi með tilliti til eiturverkunar á lifur ársfjórðungslega. Hætta á meðferð ef einhver aukning verður á ALAT eða ASAT >8 x ULN eða aukning >5 x ULN sem er viðvarandi í ≥ 2 vikur eða minni aukning á ALAT eða ASAT sem tengist heildarbilirúbíni >2 x ULN eða INR $>1,5$. Einnig á að hætta meðferð ef einhver klínísk einkenni eða teikn eru um skerta lifrarstarfsemi eða lifrabólgu.

Mótefnamyndun og bólga

Ekkert bendir til breytinga með tilliti til öryggis og klínískrar svörunar ef til staðar eru mótefni gegn lyfinu. Hafið samband við markaðsleyfishafa til þess að ræða mótefnamælingu ef grunur er um myndun mótefna gegn lyfinu sem hefur klínísk marktæk áhrif.

Fylgjast á með bólgu með ársfjórðungslegu mati á blóðsökki.

Natríum innihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í 285 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Ekki er gert ráð fyrir lyfjahvarfa milliverkunum sem skipta máli klínískt milli volanesorsens og hvarfefna, virkja eða hemla cytochróm P450 (CYP) ensíma og lyfjaflutningspróteina. Ekki er þekkt hvort lækun þríglýseríða af völdum volanesorsens og hugsanleg minnkun bólgu sem fylgir leiði til þess að ensímtjáning CYP ensíms færist í eðlilegt horf.

Í klínískum rannsóknum hefur lyfið verið notað í samsettri meðferð með fibrötum og fiskiolíu án áhrifa á lyfhrif eða lyfjahvörf lyfsins. Ekki var greint frá aukaverkunum í tengslum við lyfjamilliverkanir meðan á klínísku áætluninni stóð, reyndar er það byggt á takmörkuðum upplýsingum.

Áhrif lyfsins samhliða áfengi eða lyfja sem vitað er að geti haft eiturverkun á lifur (t.d. parasetamól) eru ekki þekkt. Við vísbendingar og einkenni eiturverkana á lifur á að hætta notkun lyfsins sem hefur eiturverkun á lifur.

Segavarnarlyf og lyf sem geta dregið úr blóðflagnafjölda

Ekki er þekkt hvort blæðingarhætta aukist við samhlíða notkun volanesorsens og segavarnarlyfja eða lyfja sem draga úr blóðflagnafjölda eða hafa áhrif á starfsemi blóðflagna. Íhuga á að hætta meðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum/NSAID/segavarnarlyfjum þegar gildi blóðflagna er $<75 \times 10^9/l$ og hætta verður meðferð með þessum lyfjum þegar gildi blóðflagna er $<50 \times 10^9/l$ (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun á meðgöngu.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Til öryggis ætti að forðast notkun lyfsins á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Í öðrum rannsóknum en klínískum var magn volanesorsens í mjólk mjög lítið hjá mjólkandi músum. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að volanesorsen skilst út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3). Vegna lélegs aðgengis lyfsins eftir inntöku er talið ólíklegt að þetta litla magn í mjólk hafi áhrif á útsetningu við brjóstgjöf.

Ekki er þekkt hvort volanesorsen/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Waylivra.

Frjósemi

Klínískar upplýsingar um áhrif lyfsins á frjósemi hjá mönnum liggja fyrir. Volanesorsen hefur engin áhrif á frjósemi hjá músum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Volanesorsen hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með FCS voru algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá meðan á meðferðinni stóð fækkun blóðflagna, sem kom fram hjá 29% sjúklinga, blóðflagnafæð sem kom fram hjá 21% sjúklinga (sjá kafla 4.4) og viðbrögð á stungustað sem komu fram hjá 82% sjúklinga meðan á lykilrannsóknunum stóð.

Tafla með aukaverkunum

Í töflu 2 eru aukaverkanir úr 3. stigs rannsóknum á sjúklingum með FCS sem fengu volanesorsen með gjöf undir húð.

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 2: Samantekt á aukaverkunum í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með FCS (N=87)

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð	Hvítfrumnafæð Eitilfrumnafæð Rauðkyrningafjöld Sjálfvakin blóðflagnafæð Sjálfsprotinn margúll
Ónæmiskerfi		Ónæmisviðbrögð Ofnæmi Sermissóttar-lík viðbrögð
Efnaskipti og næring		Sykursýki
Geðræn vandamál		Svefnleysi
Taugakerfi	Höfuðverkur	Yfirlið Snertiskynsminnkun Væg vönkun Sjónmígreni Sundl Skjálfti
Augu		Blæðing undir augnslímhúð Þokusýn
Æðar		Háprýstingur Blæðing Margúll Hitakóf
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði Bjúgur í koki Hvæsandi öndun Blóðnasir Hósti Nefstífla
Meltingarfæri		Ógleði Niðurgangur Uppköst Þaninn kviður Kviðverkur Munnþurrkur Blæðing úr tannholdi Blæðing í munni Stækkun vangakirtils Meltingartruflanir Þroti í tannholdi
Húð og undirhúð		Húðroði Kláði Útbrot Ofsakláði Ofsvitnun Depilblæðingar Flekkblæðingar Nætursviti Bólur Ofvöxtur í húð Þroti í andliti
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir	Liðverkir Verkir í útlimum

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar
		Liðbólga Verkir í stoðkerfi Bakverkur Verkur í hálsi Verkur í kjálka Vöðvakrampi Stífleiki í liðum Vöðvabólga Liðagigt í útlimum
Nýru og þvagfæri		Blód í þvagi Prótein í þvagi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Roði á stungustað Verkur á stungustað Þroti á stungustað Míslitun á stungustað Hersli á stungustað Kláði á stungustað Mar á stungustað Kuldahrollur Bjúgur á stungustað	Þróttleysi Þreyta Margúll á stungustað Viðbrögð á stungustað Hiti Minnkað húðskyn á stungustað Blæðing á stungustað Hiti á stungustað Þurrkur á stungustað Fölvi á stungustað Ofsakláði á stungustað Blöðrur á stungustað Lasleiki Hitatilfinning Inflúensulík veikindi Óþægindi á stungustað Bólga á stungustað Fyrirferð á stungustað Bjúgur Verkur Náladofi á stungustað Hrúður á stungustað Bóla á stungustað Útbrot á stungustað Verkur í brjósti ótengdur hjarta Blæðing úr æð eftir stungu
Rannsóknaniðurstöður	Fækkun blóðflagna	Minnkað hemóglóbín Fækkun hvítra blóðkorna Aukið kreatínín í blóði Aukið þvagefni í blóði Minnkuð kreatínínúthreinsun í nýrum Aukin lifrarensím Aukning INR (International normalised ratio) Aukning transaminasa
Áverkar og eitranir		Mar

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðflagnafæð

Í 3. stigs lykilrannsóknum hjá sjúklingum með FCS (APPROACH rannsóknin) kom staðfest lækking á blóðflagnafjölda fram sem var undir eðlilegu gildi ($140 \times 10^9/l$) hjá 75% FCS sjúklinga sem fengu

meðferð með volanesorseni og 24% sjúklinga sem fengu lyfleysu; staðfest lækun sem var undir $100 \times 10^9/l$ kom fram hjá 47% sjúklinga sem fengu meðferð með volanesorseni en hjá engum sjúklingi sem fékk lyfleysu. Í APPROACH 5 þar sem sjúklingar hættu meðferðinni vegna gilda blóðflagna þá voru m.a. 2 sjúklingar með fjölda blóðflagna $<25 \times 10^9/l$ og 3 með blóðflögur á bilinu $50 \times 10^9/l$ og $75 \times 10^9/l$. Í þessari rannsókn var einnig greint frá fækkun blóðflagna hjá 11 (33%) sjúklingum samanborið við 1 (3%) og greint var frá blóðflagnafæð hjá 4 (12%) sjúklingum samanborið við engan hjá einstaklingum sem fengu volanesorsen samanborið við lyfleysu.

Í opnu framhaldsrannsókninni (CS7) kom staðfest lækun á blóðflagnafjölda fram sem var undir eðlilegu gildi ($140 \times 10^9/l$) hjá 52 (79%) sjúklingum í heildina, þar með talið hjá 37 (74%) sjúklingum í hópnum sem hafði ekki fengið meðferð áður. Staðfest lækun niður fyrir $100 \times 10^9/l$ kom fram hjá 33 (50%) sjúklingum í heildina, þ.m.t. hjá 24 (48%) sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður. Í opnu framhaldsrannsókninni hættu 11 sjúklingar þátttöku vegna blóðflagnafæðar og tilvikum sem tengdust blóðflögum. Enginn þessara sjúklinga fékk alvarlegar blæðingar og gildi blóðflagna urðu aftur eðlileg þegar meðferð með lyfinu var hætt og eftir gjöf sykurstera þar sem lækisfræðilegar forsendur voru fyrir því. Í þessari opnu framhaldsrannsókn var greint frá fækkun blóðflagna hjá 16 (24%) og blóðflagnafæð hjá 14 (21%) sjúklingum.

Hvað varðar samantekin gögn í APPROACH rannsókninni og CS7 rannsókninni þá var greint frá fækkun blóðflagna hjá 25 (29%) sjúklingum og blóðflagnafæð hjá 18 (21%).

Mótefnamyndun

Í 3. stigs klínísku rannsóknunum (CS16 og APPROACH) mældust 16% og 33% sjúklinga sem fengu 6 og 12 mánaða meðferð með volanesorseni jákvæðir fyrir mótefnum gegn lyfinu. Ekkert bendir til breytinga m.t.t. öryggis eða klínískrar svörunar ef til staðar eru mótefni gegn lyfinu, en reyndar byggist þetta á takmörkuðum langtímaupplýsingum (sjá kafla 4.4).

Viðbrögð á stungustað

Viðbrögð á stungustað skilgreint sem hvers konar staðbundin viðbrögð í húð á stungustað sem standa yfir í meira en 2 daga komu fram hjá 79% sjúklinga sem fengu meðferð með volanesorseni í APPROACH rannsókninni og 81% sjúklinga í opinni framhaldsrannsókn (CS7). Viðbrögð á stungustað komu fram hjá 80% af þeim sjúklingum sem fengu meðferð með volanesorseni í báðum rannsóknum. Þessi staðbundnu viðbrögð voru oftast væg og samanstóðu yfirleitt af einum af fleiri þáttum af eftirfarandi: roði, verkur, kláði eða staðbundinn þroti. Viðbrögð á stungustað komu ekki fram við allar inndælingar en urðu til þess að 1 sjúklingur hætti í APPROACH rannsókninni og 1 sjúklingur í opnu framhaldsrannsókninni (CS7).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Viðauka V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin klínísk reynsla er af ofskömmun lyfsins. Við ofskömmun á að fylgjast náið með sjúklingum og veita stuðningsmeðferð eftir því sem við á. Gera má ráð fyrir að einkenni ofskömmunar takmarkist við almenn einkenni og viðbrögð á stungustað.

Ólíklegt er að gagn sé af blóðskilun þar sem volanesorsen dreifist hratt inn í frumur.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blóðfitulækkandi lyf, önnur blóðfitulækkandi lyf, ATC-flokkur: C10AX18.

Verkunarháttur

Volanesorsen er tjáningarhindri (antisense oligonucleotide) ætlaður til að hindra myndun apoC-III sem er prótein sem þekkt er að stjórni bæði umbrotum þriglýseríða og úthreinsun fitukirna í lifur og annarra lípópróteina sem auðug eru af þriglýseríðum. Þessi valbundna binding volanesorsens við apoC-III mRNA innan 3' óumritaða svæðisins, stöðu 489-508 veldur niðurbroti mRNA. Þessi binding kemur í veg fyrir umritun apoC-III próteinsins og fjarlægir þannig hemil á úthreinsun þriglýseríða og auðveldar umbrot um ferli óháð LPL (lipoprotein lipase; fitupróteinkljúf).

Lyfhrif

Áhrif Waylivra á lípiðgildi

Í APPROACH 3. stigs klínísku rannsókninni hjá sjúklingum með FCS dró Waylivra úr gildi fastandi þriglýseríða, heildarkólesteróls, non-HDL kólesteróls, apoC-III, apoB-48, og gildi fitukirna þriglýseríða og jók LDL-C, HDL-C og apoB (sjá töflu 3).

Tafla 3: Meðalupphafsgildi og hlutfallsbreyting á lípiðgildum frá upphafsgildi að mánuði 3

Lípiðgildi (g/l fyrir apoC-III, apoB, apoB-48; mmól/l fyrir kólesteról, þriglýseríð)	Lyfleysa (N=33)		Volanesorsen 285 mg (N=33)	
	Upphafsgildi	% Breyting	Upphafsgildi	% Breyting
Þriglýseríð	24,3	+24%	25,6	-72%
Heildarkólesteról	7,3	+13%	7,6	-39%
LDL-C	0,72	+7%	0,73	+139%
HDL-C	0,43	+5%	0,44	+45%
Non-HDL-C	6,9	+14%	7,1	-45%
ApoC-III	0,29	+6%	0,31	-84%
ApoB	0,69	+2%	0,65	+20%
ApoB-48	0,09	+16%	0,11	-75%
Fitukirni þriglýseríða	20	+38%	22	-77%

Raflífeðlisfræði hjartans

Við þéttni lyfsins sem var 4,1-föld hámarksplasmaþéttni (C_{max}) við ráðlagðan hámarksskammt (285 mg með inndælingu undir húð), olli volanesorsen ekki lengingu á QT bili (QTc) sem hafði verið leiðrétt m.t.t. hjartsláttartíðni.

Verkun og öryggi

APPROACH rannsókn hjá sjúklingum með FCS

Í APPROACH rannsókninni sem er slembuð tvíblind fjölsetra, klínísk samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð yfir í 52 vikur með 66 sjúklingum með FCS, var lagt mat á gjöf 285 mg af volanesorseni með inndælingu undir húð (33 fengu meðferð með volanesorseni, 33 með lyfleysu). Skilyrði fyrir þátttöku voru greining á FCS (fitupróteindreyri af tegund 1) ásamt sögu um hækkun fitukirna í blóði sem staðfest var með mjólkurlitu sermi eða með mælingu á fastandi þriglýseríðum ≥ 880 mg/dl.

Greining FCS krefst staðfestingar á a.m.k. einu af eftirfarandi:

- Staðfestar arfhreinar, samsettar arfblendnar eða tvöfalt arfblendnar stökkbreytingar sem þekkt er að valda tapi á starfsemi gena sem valda tegund 1 (eins og LPL, APOC2, GPIIIBP1 eða LMF1)
 - LPL virkni í plasma að lokinni gjöf heparíns sem nemur $\leq 20\%$ af eðlilegu gildi.
- Sjúklingar sem fengu Glybera innan tveggja ára fyrir skimun voru útilokaðir frá rannsókninni.

Í volanesorsen hópnum luku 19 af 33 sjúklingum 12 mánaða rannsóknarmeðferð. Hjá 13 þessara sjúklinga þurfti að aðlaga skammta/gera hlé á rannsókninni. Hjá 5 af þessum 13 þurfti að gera skammtahlé, skammtar voru aðlagðir hjá 5 og hjá 3 var bæði gert skammtahlé og skammtaaðlögun.

Meðalaldur var 46 ár (á bilinu 20-75 ár; 5 sjúklingar ≥ 65 ára); 45% voru karlar; 80% voru hvítir, 17% voru asískir og 3% af öðrum kynþætti. Meðal líkamsþyngdarstuðull var 25 kg/m². Greint var frá sögu um staðfesta bráða brisbólgu hjá 76% sjúklinga og sögu um sykursýki hjá 15% sjúklinga; 21% sjúklinga voru með staðfesta sögu um mjólkurkennt útlit í blá- og slagæðum sjónhimnu (lipaemia retinalis) og 23% sjúklinga með staðfesta sögu um upphleypta fituútfellingu á augnlokum (eruptive xanthomas). Miðgildi aldurs við greiningu var 27 ár og hjá 23% var þekkt FCS stökkbreyting ekki fyrir hendi.

Við upphaf rannsóknarinnar voru 55% sjúklinganna á blóðfitulækkandi meðferð (48% með fibrötum 29% með fiskolíu, 20% með HMG-CoA redúktasa hemlum), 27% voru á verkjalyfjum, 20% á lyfjum sem hindra blóðflagnasamloðun og 14% voru á fæðubótarefnum. Grunnmeðferð með blóðfitulækkandi lyfjum var haldið áfram út rannsóknina. Sjúklingar máttu ekki gangast undir plasmahreinsun innan 4 vikna fyrir skimun eða meðan á rannsókninni stóð; 11% sjúklinga höfðu áður fengið genameðferð vegna skorts á LPL (þ.e. alipogene tiparvovec) í að meðaltali 8 árum áður en rannsóknin hófst. Eftir 6 vikna undirbúningstímabil með breyttu mataræði var upphafsmeðalgildi fastandi þrigglýseríða 2.209 mg/dl (25,0 mmól/l). Meðan á rannsókninni stóð stuðluðu reglulegir ráðgefandi fundir að því að farið væri eftir reglum um mataræði og takmörkun áfengisneyslu.

Waylivra leiddi til tölfraðilega marktækrar lækkunar á gildi þrigglýseríða miðað við lyfleysu við aðalverkunarendapunkt, skilgreint sem hlutfallsbreyting frá upphafsgildi að mánuði 3 á fastandi þrigglýseríðum, að auki lækkaði tíðni brisbólgu á 52 vikna meðferðartímabili í eftirágreiningu (tafla 4).

Við aðalverkunarendapunkt var meðferðarmunur volanesorsens og lyfleysu á meðalprósentubreytingu fastandi þrigglýseríða -94% (95% CI: -122%, -67%; $p < 0,0001$), með -77% lækkun frá upphafsgildi (95% CI: -97, -56) hjá sjúklingum sem fengu volanesorsen og 18% aukning frá upphafsgildi (95% CI: -4, 39) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (tafla 4).

Tafla 4: Meðalbreyting frá upphafsgildi fastandi þrigglýseríða í 3. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með FCS í mánuði 3 (APPROACH)

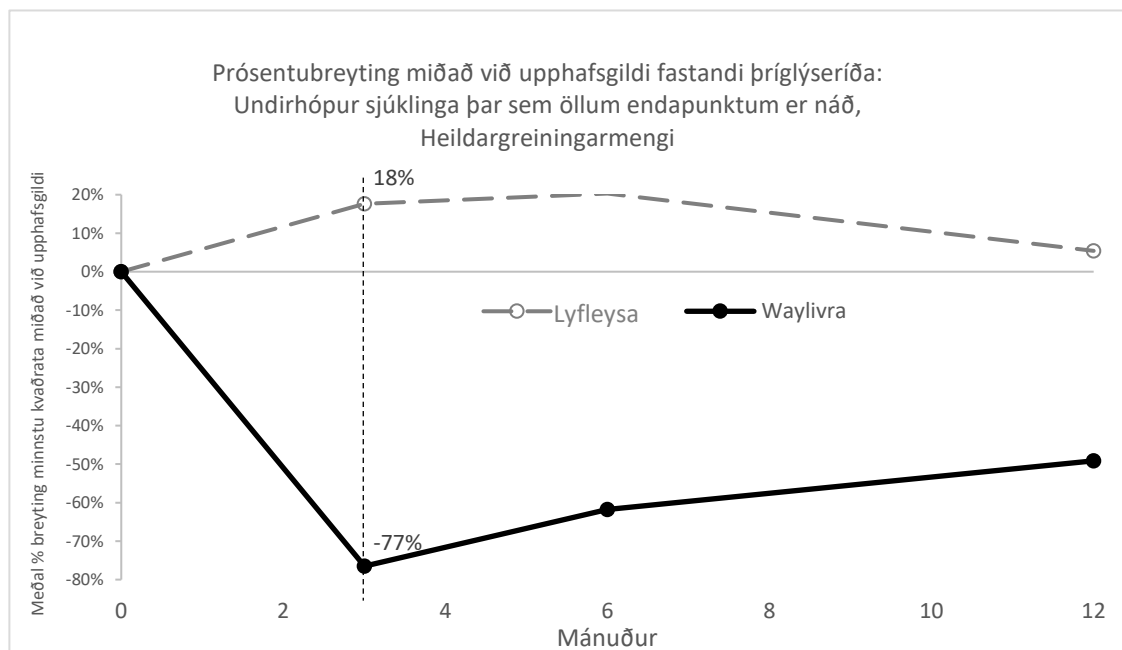
	Lyfleysa (N=33)	Volanesorsen 285 mg (N = 33)	Hlutfallslegur mismunur á breytingu miðað við lyfleysu
Meðalprósentubreyting minnstu kvaðrata (95% CI)	+18% (-4; 39)	-77% (-97; -56)	-94%* (-122; -67)
Meðalheildarbreyting minnstu kvaðrata (95% CI) mg/dl eða mmól/l	+92 (-301; +486) mg/dl +1 (-3; +5) mmól/l	-1.712 (-2.094; -1.330) mg/dl -19 (-24; -15) mmól/l	-1.804 (-2.306; -1.302) mg/dl -20 (-26; -15) mmól/l

*p-gildi $< 0,0001$ (aðalverkunarendapunktur)

Mismunur = Meðaltal minnstu kvaðrata [volanesorsen % breyting – lyfleysa % breyting] (ANCOVA líkan)

Lækkunin kom fljótt fram og skildi sig frá lyfleysu strax eftir 4 vikur og hámarkssvörun sást eftir 12 vikur, með klínískri og tölfraðilega marktækri lækkun þrigglýseríða sem var viðhaldið í 52 vikur (mynd 1). Verulegur munur var á meðalgildi prósentubreytingar fastandi þrigglýseríða hjá volanesorsen hópnum og lyfleysuhópnum eftir 3, 6 og 12 mánuði. Í volanesorsen hópnum voru sjúklingar sem luku ekki öllum skömmtum en tóku þátt í mati á 52 vikna rannsóknartímanum. Enginn verulegur munur var á meðferðaráhrifum m.t.t. lagsskiptu þáttanna, hvort sem omega-3 fitusýrur eða fibröt væri hvort tveggja til staðar eða ekki.

Mynd 1: Meðalprósentsbreyting minnstu kvaðrata á fastandi þríglýseríðum í 3. stigs rannsókn hjá sjúklingum með FCS (APPROACH)



Sýnd er meðalprósentsbreyting minnstu kvaðrata miðað við upphafsgildi fastandi þríglýseríða samkvæmt niðurstöðum.

Mismunur = Meðalgildi minnstu kvaðrata fyrir [volanesorsen % breyting – lyfleysa % breyting] (ANCOVA líkan)

p-gildi frá ANCOVA líkani <0,0001 í mánuði 3 (aðalverkunarendapunktur), mánuði 6 og mánuði 12

Aðrar verkunarniðurstöður fyrir breytingar á þríglýseríðum koma fram í töflu 5. Hjá flestum sjúklinganna sem fengu volanesorsen varð klínískt veruleg lækkun á þríglýseríðum.

Tafla 5: Viðbótarniðurstaða fyrir breytingu á þríglýseríðum í APPROACH rannsókninni (aðalendapunktur í mánuði 3)

Breyta í mánuði 3 ^a	Lyfleysa (N=31)	Volanesorsen 285 mg (N=30)
Hlutfall sjúklinga ^b með fastandi þríglýseríða í plasma <750 mg/dl (8,5 mmól/l)*	10%	77%
Hlutfall sjúklinga ^c með ≥40% lækkun á fastandi þríglýseríðum**	9%	88%

^a Endapunkturinn í mánuði 3 var skilgreindur sem meðaltal af fastandi mati í viku 12 (dagur 78) og viku 13 (dagur 85). Ef heimsókn 1 vantaði var hin heimsóknin notuð sem endapunktur.

^b Nefnarinn í hlutfallsútreikningunum var heildarfjöldi sjúklinga í heildargreiningarmengi (FAS) með upphafsgildi fastandi þríglýseríða ≥750 mg/dl (eða 8,5 mmól/l) í hvorum meðferðarhóp.

^c Teljarinn fyrir prósentureikninginn var heildarfjöldi sjúklinga í hvorum meðferðarhóp.

* p-gildi =0,0001

**p-gildi <0,0001

P-gildi frá líkani fyrir aðfallsgreiningu hlutfalla, þegar um er að ræða brisbólgu og samhliða notkun omega-3 fitusýra og/eða fibrata sem þætti í meðferðinni, og upphafsgildi fastandi þríglýseríða umbreytt í log gildi (logarithm-transformed) sem skýribreyta.

Í APPROACH rannsókninni var tölulegt gildi fyrir tíðni brisbólgu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með volanesorsen minna miðað við lyfleysu (3 sjúklingar og 4 tilvik hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og 1 sjúklingur og 1 tilvik hjá 33 sjúklingum sem fengu volanesorsen).

Greining á sjúklingum með sögu um endurkomu brisbólgu (≥ 2 tilvik á síðustu 5 árum fyrir rannsóknar dag 1) sýndi verulega minnkun á brisbólguköstum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með volanesorseni miðað við sjúklinga sem fengu lyfleysu ($p=0,0242$). Af þeim 7 sjúklingum í volanesorsen hópnunum sem fengu 24 staðfest brisbólguköst á undangengnum 5 árum, hafði enginn sjúklingur fengið brisbólguköst meðan á 52 vikna meðferðartímabilinu stóð. Af þeim 4 sjúklingum í lyfleysuhópnunum sem fengu 17 staðfest brisbólguköst á undangengnum 5 árum fengu 3 sjúklingar 4 brisbólguköst meðan á 52 vikna meðferðartímabilinu stóð.

Opin framhaldsrannsókn hjá sjúklingum með FCS

CS7 rannsóknin er yfirstandandi 3. stigs fjölsetra, opin framhaldsrannsókn gerð til þess að meta öryggi og verkun skömmtnar og framlengdrar skömmtnar volanesorsens hjá sjúklingum með FCS. Allir sjúklingarnir sem tóku þátt höfðu tekið þátt í APPROACH rannsókninni, í CS16 rannsókninni eða voru nýir FCS sjúklingar og mati á greiningarskilmerkjum var lokið áður en volanesorsen 285 mg var gefið einu sinni í viku eða sjaldnar m.t.t. öryggis og þols sem var ákvarðað í Index rannsókninni. Alls fengu 68 sjúklingar meðferð, ásamt 51 sjúklingi sem hafði ekki fengið meðferð áður, 14 sjúklingum sem höfðu fengið volanesorsen í CS6 rannsókninni og 3 sjúklingar sem höfðu fengið volanesorsen í CS16 rannsókninni. Hjá 50 sjúklingum var skammtahlé, hjá 45 var skammtaaðlögun og hjá 41 hefur bæði verið skammtahlé og skammtaaðlögun.

Gögn frá CS7 rannsóknarinni koma fram í töflu 6. Hlutfallsbreyting á upphafsgildi fastandi þrigglýseríða í Index rannsókninni fram að opna hlutanum í mánuði 3 hjá APPROACH- volanesorsen sjúklingum var -49,2% og -64,9% hjá CS16-volanesorsen sjúklingum. Hlutfallsbreyting á upphafsgildi fastandi þrigglýseríða í Index rannsókninni fram að opna hlutanum hjá APPROACH-volanesorsen sjúklingum í mánuði 6 var -54,8%, -35,1% í mánuði 12 og -50,2% í mánuði 24.

Tafla 6: Samantekt á fastandi þrigglýseríðum (meðalgildi (SD, SEM), mg/dl) eftir því sem á leið í rannsókn CS7 (N=68)

Tíma-punktur	Þeir sem hafa ekki fengið meðferð áður (upphafsgildi opinnar rannsóknar ^a , N=51)			APPROACH-volanesorsen (upphafsgildi í Index rannsókn ^a , N=14)			CS16-volanesorsen (upphafsgildi í Index rannsókn ^a , N=3)		
	n	Mælt gildi	% breyting frá upphafsgildi	n	Mælt gildi	% breyting frá upphafsgildi	n	Mælt gildi	% breyting frá upphafsgildi
Upphafsgildi ^a	51	2.341 (1.193; 167)	-	14	2.641 (1.228; 328)	-	3	2.288 (1.524; 880)	-
Mánuður 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)
Mánuður 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)
Mánuður 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)

Mánuður 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)
Mánuður 18	27	1367 (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)
Mánuður 24	21	1.331 (873; 190)	-40,5 (47,4; 10,3)	5	1.826 (1.743; 780)	-50,2 (32,2; 14,4)	2	1.198 (1.177; 832)	-26,3 (56,0; 39,6)

^a Upphafsgildi hjá þeim sem höfðu ekki fengið meðferð áður voru fengin úr opnu CS7 rannsókninni og upphafsgildi fyrir APPROACH-volanesorsen og CS16-volanesorsen hópana voru fengin úr viðkomandi Index rannsókn.

Aldraðir

Í klínísku rannsóknunum voru 4 sjúklingar með FCS á aldrinum 65 ára sem fengu meðferð með volanesorseni í slembuðum samanburðarrannsóknum (2. stigs rannsókn CS2, 1 sjúklingur; APPROACH, 3 sjúklingar) og 6 sjúklingar 65 ára og eldri í opnu framhaldsrannsókninni (CS7). Enginn heildarmunur var á öryggi og verkun hjá þessum sjúklingum og yngri sjúklingum, reyndar eru upplýsingar takmarkaðar hjá þessum undirhóp.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á volanesorseni hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á arfbundinni hækkun fitukirna í blóði (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inndælingu undir húð næst hámarksplasmaþéttni volanesorsens yfirleitt á 2 til 4 klst. Nýting volanesorsens eftir staka gjöf undir húð er u.þ.b. 80% (sennilega meiri vegna þess að AUC 0 til 24 klst. var notað og helmingunartími volanesorsens er >2 vikur).

Eftir 285 mg einu sinni í viku hjá sjúklingum með FCS er áætlað faldmeðaltal (frávíksstuðull % af faldmeðaltali) við jafnvægi er C_{max} 8,92 míkrog/ml (35%), $AUC_{0-168klst.}$ er 136 míkrog*klst./ml (38%), og C_{trough} er 127 ng/ml (58%) hjá sjúklingar sem héldust neikvæðir m.t.t. mótefnis gegn lyfinu. Önnur skammtaáætlun með 285 mg volanesorsen á tveggja vikna fresti leiddi til $C_{trough,ss}$ sem var u.þ.b. 58,0 ng/ml með svipuðum C_{max} og AUC gildum og við gjöf einu sinni í viku.

Dreifing

Volanesorsen dreifðist hratt og mikið í vefi eftir gjöf undir húð eða í bláæð hjá öllum dýrategundum sem metnar voru. Áætlað dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{ss}) hjá sjúklingum með FCS er 330 lítrar. Volanesorsen er mikið próteinbundið í plasma hjá mönnum (>98%) og próteinbinding er óháð þéttni.

In vitro rannsóknir sýna að volanesorsen er hvorki hvarfefni né hemill P-gp (P-glycoprotein), BCRP (breast cancer resistance protein), flutningsfjölpeptíða lífrænna anjóna (OATP1B1, OATP1B3), BSEP

(útdæling gallsalta), flutningspróteina lífænna katjóna (OCT1, OCT2) eða flutningspróteina lífænna anjóna (OAT1, OAT3).

Umbrot

Volanesorsen er ekki hvarfefni CYP umbrota og umbrotnar í vefjum fyrir tilstilli innrænna kjarnsýrukljúfa (endonuclease) og myndar styttri fákirni (oligonucleotid) sem síðan eru hvarfefni fyrir viðbótarmbrot fyrir tilstilli útrænna kjarnsýrukljúfa. Óbreytt volanesorsen er aðalefnið í blóðrás.

In vitro rannsóknir benda til að volanesorsen sé hvorki hemill fyrir CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eða CYP3A4, né virkir fyrir CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4.

Brotthvarf

Brotthvarf felur í sér bæði umbrot í vefjum og útskilnað í þvagi. Takmarkað magn af móðurlyfinu greindist í þvagi sem <3% af gefnum skammti undir húð og innan 24 klst. eftir lyfjagjöf. Móðurlyfið og umbrotsefnin sem eru keðja stytt um 5- til 7-mer svara fyrir u.þ.b. 26% og 55% of fákirnum sem greindust í þvagi. Eftir gjöf undir húð er lokahelmingunartími u.þ.b. 2 til 5 vikur.

Hjá dýrum var brotthvarf volanesorsens hægt og var aðallega með útskilnaði með þvagi sem endurspeglar hraða plasmaúthreinsun, aðallega út í vefi. Volanesorsen og umbrotsefni styttri fákirna (aðallega 7-mer umbrotsefni (upprunnin frá 3'-úrfellingum eða 5'-úrfellingum)) greindust í þvagi hjá mönnum.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf volanesorsens eftir stakan skammt og endurtekna skammta hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum með hátt gildi þriglýseríða í blóði hafa sýnt að C_{max} fyrir volanesorsen er í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 100 til 400 mg og AUC er rétt rúmlega í réttu hlutfalli við skammta á sama skammtabili. Jafnvægi var náð u.þ.b. 3 mánuðum eftir að notkun volanesorsens hófst. Uppsöfnun C_{trough} kom í ljós (7- til 14-föld) og lítilsháttar eða engin aukning var á C_{max} og AUC eftir vikulega gjöf undir húð með skömmtum á bilinu 200 til 400 mg. Einhver uppsöfnun m.t.t. AUC og C_{max} kom í ljós við 50 til 100 mg skammt. Þar sem gefinn skammtur verður 285 mg á tveggja vikna fresti eða 142,5 mg einu sinni í viku er gert ráð fyrir lítilsháttar aukningu á C_{max} eða AUC eftir endurtekna skammta við klíniska notkun.

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi

Greining á lyfjahvörfum bendir til að vægt eða meðalskert nýrnastarfsemi hafi engin klínísk áhrif sem skipta máli á altæka útsetningu fyrir volanesorseni. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Lyfjahvörf volanesorsens hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi eru ekki þekkt.

Aldur, kyn, þyngd og kynþáttur

Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum hefur aldur, líkamsþyngd, kyn, þyngd og kynþáttur engin klínísk áhrif sem skipta máli á útsetningu fyrir volanesorseni. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá þeim sem eru >75 ára.

Myndun mótefnis gegn volanesorseni sem hefur áhrif á lyfjahvörf

Myndun bindandi mótefna við volanesorsen virðist auka heildar C_{trough} 2 til 19-falt.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðafni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Fækkun blóðflagna sem háð er skammti og tíma kom fram hjá cynomolgus öpum í rannsóknum á endurteknum skömmtum. Fækkunin var hægfara, viðhélst sér sjálf og varð ekki það mikil að óæskileg áhrif hlytust af. Hjá einstaka apa kom veruleg blóðflagnafæð fram í 9 mánaða rannsókn hjá þeim sem fengu lyfið við klínískt viðeigandi útsetningu og hefur einnig komið fram í klínískum rannsóknum. Fækkun blóðflagna var ekki bráð og náði niður fyrir 50.000 frumur/míkról. Fjöldi blóðflagna færðist aftur í eðlilegt horf þegar meðferð var hætt en þeim fækkaði aftur niður fyrir 50.000 frumur/míkról þegar meðferð hófst á ný hjá nokkrum öpum. Fækkun blóðflagna kom einnig fram hjá nagdýrum í rannsóknum á endurteknum skömmtum. Verkunarháttur þessarar blóðflagnafæðar er ekki þekktur sem stendur.

Í öðrum rannsóknum en klínískum var magn volanesorsens í mjólk mjög lítið hjá mjólkandi músum. Þéttni í mjólk hjá músum var >800-falt minni en virk vefjapéttni í lifur hjá móðurdýri. Vegna lélegs aðgengis volanesorsens eftir inntöku er talið ólíklegt að þessi lága þéttni í mjólk leiði til altækrar útsetningar við brjóstgjöf (sjá kafla 4.6).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríum klóríð (til að stilla sýrustig)
Saltsýra (til að stilla sýrustig)
Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

5 ára.

Lyfið má taka úr kæli og geyma í upprunalegri öskju við stofuhita (undir 30 °C) í allt að 6 vikur. Á þessum 6 vikum má geyma það eftir þörfum í kæli eða við stofuhita (allt að 30 °C). Lyfinu verður að farga tafarlaust ef það er ekki notað innan 6 vikna frá því að það var fyrst tekið úr kæli.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Stakskammta áfyllt sprauta úr gleri af tegund I með silikonhúðuðum klóróbútýl gúmmítappa og áfastri nál með hettu, sem gefur 1,5 ml af lausn.

Pakkningastærðir eru 1 áfyllt sprautu eða fjölpakkning með 4 (4 pakkningum með 1) áfylltum sprautum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Lyfið á að skoða fyrir gjöf. Lausnin á að vera tær og litlaus eða aðeins gulleit. Ef lausnin er skýjuð eða inniheldur sjáanlegar agnir má ekki nota innihaldið til inndælingar og lyfinu á að skila í apótek. Hverja áfyllta sprautu á aðeins að nota í eitt skipti og setja hana síðan í ílát fyrir oddhvassa hluti til förgunar í samræmi við gildandi reglur.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 03. maí 2019
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. febrúar 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.lyfjastofnun.is>.

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **ADRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. **SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Áður en Waylivra er sett á markað í hverju aðildarlandi fyrir sig þarf markaðsleyfishafinn að komast að samkomulagi um innihald og snið fræðsluáætlunarinnar, þ.m.t. hvað varðar samskiptamiðil, dreifingarhátt og öll önnur atriði sem varða áætlunina, við lögbær landsyfirvöld.

Markmið áætlunarinnar er að veita upplýsingar um hættu á blóðflagnafæð og blæðingu. Veita skal ráðleggingar varðandi eftirlit með blóðflagnafjölda og upplýsingar um hvernig reikna skuli út aðlögun skammtatíðni.

Markaðsleyfishafi skal tryggja í hverju aðildarlandi þar sem Waylivra er markaðssett að allir heilbrigðisstarfsmenn, sjúklingar og umönnunaraðilar sem búist er við að ávísi, dreifi eða noti Waylivra hafi aðgang að/fái afhendan fræðslupakka sem lýst er hér á eftir:

- Fræðsluefni fyrir lækni
- Upplýsingapakki fyrir sjúkling

- **Fræðsluefni fyrir lækni** skal innihalda:
 - Samantekt á eiginleikum lyfs
 - Leiðarvísir fyrir heilbrigðisstarfsmenn

- **Leiðarvísir fyrir heilbrigðisstarfsmenn** skal innihalda eftirfarandi megin atriði:
 - Viðeigandi upplýsingar um blóðflagnafæð og mikla blæðingu.
 - Nánari upplýsingar um hvaða einstaklingar eigi aukna hættu á blóðflagnafæð og blæðingu (t.d. þeir sem vega innan við 70 kg) og hvaða sjúklingar megi ekki fá Waylivra (þ.e. sjúklingar með langvinna eða óútskýrða blóðflagnafæð).
 - Ráðleggingar um eftirlit með blóðflögum, þ.m.t. ráðleggingar um aðlögun skammta bæði fyrir meðferð og meðan á henni stendur.
 - Að upplýsa skuli sjúklinga um að blóðflagnafæð kunni að koma fram og að leita þurfi tafarlaust til læknis ef vart verður við blæðingu. Minna skal sjúklinga á að lesa fylgiseðilinn og leiðarvísi fyrir sjúkling/umönnunaraðila.
 - Tímalengd meðferðar sem hver ávísun lyfsins nær til skal vera í réttu hlutfalli við tíðni skammtagjafa og hvetja til þess að skömmtun og eftirliti með volanesorsen meðferðinni sé fylgt eftir.
 - Upplýsingar um FCS sjúkdómsskrána, öryggisrannsóknina eftir markaðssetningu (PASS) og mikilvægi þess að taka þátt í rannsóknunum.

- **Upplýsingapakki fyrir sjúkling** skal innihalda:
 - Fylgiseðill
 - Leiðarvísir fyrir sjúkling/umönnunaraðila

- **Leiðarvísir fyrir sjúkling/umönnunaraðila** skal innihalda eftirfarandi megin atriði:
 - Viðeigandi upplýsingar um blóðflagnafæð og mikla blæðingu
 - Mikilvægi þess að hafa eftirlit með blóðflögum
 - Hugsanleg þörf á að aðlaga skammta eða gera hlé á meðferð, byggt á niðurstöðum blóðflagnaprófa
 - Þörf á að vera kunnugt um og vakandi fyrir merkjum um blóðflagnafæð og mikilvægi þess að leita tafarlaust aðstoðar hjá heilbrigðisstarfsmanni
 - Upplýsingar um FCS sjúkdómsskrána, PASS rannsóknina og hvatning til þess að taka þátt í rannsóknunum
 - Að tilkynna þurfi aukaverkun til heilbrigðisstarfsmanns

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): umsækjandi á að framkvæma rannsókn byggt á skrá og leggja fram niðurstöður hennar svo unnt sé að meta öryggi Waylivra hvað varðar blóðflagnafæð og blæðingu (þ.m.t. nýgengi, alvarleiki og útkoma) hjá sjúklingum með FCS, samkvæmt ráðleggingum um skammta og reikniriti fyrir skammta, auk	Q3 2026

Þess að rannsaka hvort eftirliti með blóðflögum sé fylgt eftir og kröfur um aðlögun skammta séu uppfylltar.

Umsækjandinn mun tryggja að langtíma eftirfylgni verði framfylgt hvað varðar sjúklinga í skránni.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA – STÖK PAKKNING

1. HEITI LYFS

Waylivra 285 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
volanesorsen

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur 200 mg volanesorsen natrium, sem jafngildir 190 mg volanesorsen.
Hver stakskammta áfyllt sprauta inniheldur 285 mg volanesorsen í 1,5 ml lausn.

3. HJÁLPAEFNI

Vatn fyrir stungulyf, saltsýra og natrium hýdroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
1 áfyllt sprauta

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa. Má geyma við stofuhita í allt að 6 vikur.
Dagsetning þegar lyfið er fyrst tekið úr kæli:

Geymið sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Waylivra

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA – FJÖLPAKKNING MEÐ BLUE BOX

1. HEITI LYFS

Waylivra 285 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
volanesorsen

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur 200 mg volanesorsen natrium, sem jafngildir 190 mg volanesorsen.
Hver stakskammta áfyllt sprauta inniheldur 285 mg volanesorsen í 1,5 ml lausn.

3. HJÁLPAEFNI

Vatn fyrir stungulyf, saltsýra og natrium hýdroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Fjölþakning: 4 (4 þakningar með 1) áfylltar sprautur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa. Má geyma við stofuhita í allt að 6 vikur.
Geymið sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Waylivra

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA – FJÖLPAKKNING ÁN BLUE BOX

1. HEITI LYFS

Waylivra 285 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
volanesorsen

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur 200 mg volanesorsen natríum, sem jafngildir 190 mg volanesorsen.
Hver stakskammta áfyllt sprauta inniheldur 285 mg volanesorsen í 1,5 ml lausn.

3. HJÁLPAEFNI

Vatn fyrir stungulyf, saltsýra og natríum hýdroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
1 áfyllt sprauta. Hluti af fjölpakkingu, ekki er hægt að selja staka pakkingu.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa. Má geyma við stofuhita í allt að 6 vikur.
Dagsetning þegar lyfið er fyrst tekið úr kæli:

Geymið sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Waylivra

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Waylivra 285 mg stungulyf
volanesorsen
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1,5 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Waylivra 285 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu volanesorsen

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Waylivra og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Waylivra
3. Hvernig nota á Waylivra
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Waylivra
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Waylivra og við hverju það er notað

Waylivra inniheldur virka efnið volanesorsen sem er notað til meðferðar á sjúkdómi sem kallast arfbundin hækkun fitukirna í blóði (FCS, familial chylomicronemia syndrome). FCS er erfðasjúkdómur sem veldur óeðlilega háu gildi fitu í blóði sem kallast þriglýseríð. Þetta getur valdið bólgu í brisi með verulegum verkjum. Ásamt fitusnauðu mataræði undir eftirliti stuðlar Waylivra að því að draga úr magni þriglýseríða í blóði.

Waylivra má gefa eftir að þú hefur fengið önnur lyf sem notuð eru til þess að lækka gildi þriglýseríða í blóði þegar þau hafa ekki skilað tilætluðum árangri.

Þú færð Waylivra eingöngu ef erfðapróf staðfestir að þú sért með FCS og hætta á brisbólgu er talin mjög mikil.

Þú skalt halda áfram að neyta mjög fitusnauðs fæðis eins og lækinn hefur gefið fyrirmæli um meðan á meðferð með Waylivra stendur.

Lyfið er ætlað sjúklingum 18 ára og eldri.

2. Áður en byrjað er að nota Waylivra

Ekki má nota Waylivra:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með það sem kallað er blóðflagnafæð sem þýðir að þú ert með fáar blóðflögur í blóði (innan við $140 \times 10^9/l$). Þú gætir tekið eftir þessu ef þú færð áverka sem blæðir úr og það tekur langan tíma að stöðva blæðinguna (meira en 5-6 mínútur fyrir skrámu). Lækinn tekur próf og

athugar þetta áður en meðferð með lyfinu er hafin. Það er ekki víst að þú hafir vitað að þú sért með þennan sjúkdóm fyrr en núna eða hvað gæti hafa valdið honum.

Ef eitthvað af ofangreindu á við eða ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing áður en meðferð með Waylivra hefst.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Waylivra er notað ef eitthvað af eftirfarandi hefur átt við eða á við:

- Mjög hátt gildi þríglýseríða sem er ekki vegna FCS.
- Lítil fjöldi blóðflagna sem er tegund frumna í blóði sem loða saman og stuðla að blóðstorknun (blóðflagnafæð); lækinn tekur blóðpróf áður en meðferð með lyfinu er hafin til þess að athuga fjölda blóðflagna í blóði.
- Einhver lifrar- eða nýrnvandamál.

Blóðrannsóknir

Lækinn tekur blóðpróf áður en meðferð með lyfinu er hafin til þess að athuga fjölda blóðflagna í blóði og reglulega þegar byrjað er að nota Waylivra til þess að athuga gildi blóðflagna.

Þú skalt tafarlaust leita til læknisins ef eitthvað bendir til að gildi blóðflagna sé lágt t.d. óvenjuleg eða langvarandi blæðing, rauðir blettir á húðinni (kallað depilblæðingar), óútskýrt mar, blæðing sem stöðvast ekki eða blóðnasir, eða þú finnur fyrir stífleika í hálsi eða færð verulegan höfuðverk.

Lækinn getur einnig tekið blóðpróf á þriggja mánaða fresti til þessa að athuga hvort vísbendingar séu um lifrarskemmdir. Þú skalt tafarlaust leita til læknisins ef eitthvað bendir til lifrarskemmda t.d. gul húð og augnhvíta, verkur eða þroti í kvið, ógleði eða uppköst, ringlun eða almenn vanlíðan.

Ef nauðsyn krefur getur lækinn breytt því hve oft þú notar lyfið eða gert hlé á notkun þess í einhvern tíma. Nauðsynlegt getur verið að leita til sérfræðings í blóðsjúkdómum til þess ákveða hvort þú eigir að halda meðferð með Waylivra.

Þvagpróf

Lækinn getur ákveðið að taka þvagpróf og/eða blóðrannsókn á þriggja mánaða fresti til þess að athuga hvort vísbendingar séu um nýrnaskemmdir. Þú skalt tafarlaust leita til læknisins ef eitthvað bendir til nýrnaskemmda t.d. þroti á ökkulum, fótleggjum og fótum, þvagmagn er minna en venjulega, mæði, ógleði, ringlun eða mikil þreytutilfinning eða syfja.

Mataræði

Áður en meðferð með lyfinu er hafin áttu að vera á sérstöku mataræði sem á að hjálpa til við að lækka magn þríglýseríða í blóði.

Mikilvægt er að halda áfram á þessu mataræði sem dregur úr magni þríglýseríða meðan á notkun Waylivra stendur.

Börn og unglingar

Ekki nota Waylivra ef þú ert yngri en 18 ára. Waylivra hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Waylivra

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Mikilvægt er að láta lækinn vita ef þú ert þegar á meðferð með einhverju eftirtalinna lyfja:

- Lyf sem koma í veg fyrir blóðtappa t.d. acetylsalicylsýra, dipyridamol eða warfarin.
- Önnur lyf sem geta haft áhrif á storknun blóðs m.a. bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar t.d. ibuprofen, lyf sem koma í veg fyrir hjartaáfall og heilablóðfall t.d. clopidogrel, ticagrelor og

prasugrel, sýklalyf t.d. penicillin, lyf eins og ranitidin (notað til að draga úr magasýru) og kíín (notað við malaríu).

- Lyf sem geta haft áhrif á lifur t.d. parasetamól.

Notkun Waylivra með áfengi

Áhrif þess að nota Waylivra með áfengi eru ekki þekkt. Þú skalt forðast neyslu áfengis meðan á meðferð með lyfinu stendur vegna hættu á lifrarkvillum.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Betra er að forðast notkun Waylivra á meðgöngu.

Ekki er þekkt hvort Waylivra berst í brjóstmjólk. Ráðlagt er að ræða brjóstgjöf við læknum til þess að finna út hvað sé best fyrir þig og barnið.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Waylivra hafi áhrif á akstur og notkun véla.

Waylivra inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Waylivra

Notið lyfið alltaf eins og læknum hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Áður en þú færð lyfið útilokar læknum aðrar ástæður þríglýseríðahækkunar t.d. sykursýki eða skjaldkirtilsvandamál.

Læknum segir þér hve oft þú átt að nota lyfið. Hann getur breytt því hve of þú átt að nota það eða gert hlé í einhvern tíma eða fyrir fullt og allt, það fer eftir niðurstöðum blóð- og þvagrannsóknna eða aukaverkunum sem koma fram.

Þú eða umönnunaraðili þinn fáið þjálfun í notkun Waylivra í samræmi við leiðbeiningarnar í þessum fylgiseðli. Waylivra á að gefa með inndælingu undir húð (sprautað undir húð, s.c.) á sama hátt og læknum, hjúkrunarfræðingur eða lyfjafræðingur hafa sýnt þér og þú verður að ganga úr skugga um að þú gefir allan vökvann sem er í sprautunni. Hver einnota áfyllt sprauta gefur skammt sem er 285 mg í 1,5 ml.

Áður en lyfið er notað er mikilvægt að þú lesir, skiljir og farir nákvæmlega eftir notkunarleiðbeiningunum.

Notkunarleiðbeiningarnar eru í lok fylgiseðilsins.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú gefur of mikið af Waylivra með inndælingu skaltu hafa samband við læknum eða lyfjafræðing eða fara strax á bráðamóttöku jafnvel þótt engin einkenni hafi komið fram.

Ef gleymist að nota Waylivra

Ef þú missir af skammti skaltu hafa samband við læknum og spyrja hvenær þú eigir að fá næsta skammt. Ef gleymist að taka skammt og þess verður vart innan 48 klst. skal gefa skammtinn sem gleymdist eins fljótt og auðið er. Ef þess verður ekki vart innan 48 klst. skal sleppa skammtinum sem gleymdist og gefa næstu inndælingu á réttum tíma. Ekki sprauta meira en einum skammti á 2 dögum.

Ef hætt er að nota Waylivra

Þú skalt ekki hætta að nota Waylivra nema þú hafir rætt við lækinn um að hætta notkuninni.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Ef þú færð einhver eftirfarandi einkenna skaltu hafa tafarlaust samband við lækinn:

- Einkenni sem geta gefið til kynna lækun blóðflagna í blóði (blóðflögur er frumur sem eru mikilvægar fyrir storknun blóðs). Þú skalt tafarlaust leita til læknisins ef eitthvað bendir til að gildi blóðflagna sé lágt t.d. óvenjuleg eða langvarandi blæðing, rauðir blettir á húðinni (kallað depilblæðingar), óútskýrt mar, blæðing sem stöðvast ekki eða blóðnasir, eða þú finnur fyrir stífleika í hálsi eða færð verulegan höfuðverk.

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Viðbrögð á stungustað (útbrot, verkur, roði, hiti, þurrkur, þroti, kláði, náladofi, hersli, ofsakláði, blóðrumyndun, bólur, mar, blæðing, dofi, fölvi, litabreyting eða brunatilfinning á stungustað). Þú getur dregið úr líkum á viðbrögðum á stungustað ef þú bíður eftir því að Waylivra nái stofuhita fyrir inndælingu og með því að setja kælipoka á stungustað eftir inndælingu.
- Höfuðverkur
- Vöðvaverkur
- Kuldahrollur

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Blóðrannsóknir sýna óvenjulega há gildi hvíttra blóðfrumna í blóði
- Blóðrannsóknir sýna óvenjulega lág gildi hvíttra blóðfrumna í blóði (þekkt sem eitulfrumnafeð)
- Mar kemur auðveldlega fram eða er óhóflega mikið, eða að tilefnislausu
- Blæðing undir húð sem líkist útbrotum, blæðing úr tannholdi eða munni, blóð í þvagi eða hægðum, blóðnasir eða óvenjumiklar tíðablæðingar
- Ofnæmisviðbrögð með einkennum sem geta m.a. verið útbrot, stífleiki í liðum eða hiti
- Blóð eða prótein í þvagi
- Breytingar á niðurstöðum nokkurra blóðprófa m.a.:
 - o aukning nokkurra efna í blóði: kreatínín, þvagefni, transamínasar, lifrarendím
 - o aukinn storknunartími blóðs
 - o minnkað magn hemóglóbíns í blóði
 - o blóð fer hægar í gegnum nýru
- Sykursýki, einkennin geta m.a. verið aukinn þorsti aukin tíðni þvagliáta (sérstaklega að nóttu til), óhófleg svengd, veruleg þreyta og óútskýrt þyngdartap
- Svefnerfiðleikar
- Dofi, náladofi, yfirliðstilfinning eða yfirlið, sundl eða skjálfti
- sjóntruflanir, eins og blossasýn eða skammvinn blindi á öðru auga, blæðing undir yfirborði augans eða þokusjón
- Hár blóðþrýstingur
- Hitakóf, aukin svitamyndun, nætursviti, hitatilfinning, verkir, flensulík einkenni eða almenn vanlíðunartilfinning
- Hósti, öndunarerfiðleikar, nefstífla, þroti í hálsi, hvæsandi öndun
- Ógleði eða uppköst, munnþurrkur, niðurgangur, þroti í hálsi, andliti eða tannholdi, kviðverkur eða þrúttinn kviður, meltingartruflanir

- Húðroði, útbrot, bólur, þykkun, örmyndun eða kláði í húð sem kallast ofsakláði
- Verkur í höndum og fótum; verkur í stórum liðum handleggja og fótleggja, þ.m.t. olnbogum, úlnliðum, hnjám, ökklum eða annars konar liðverkir eða stífleiki; bakverkur; hálsverkur; verkur í kjálka; vöðvakrampi eða verkur annars staðar í líkamanum
- Veruleg þreyta, þróttleysi eða orkuleysi, vökvasöfnun, brjóstverkur ótengdur hjarta

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Viðauka V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Waylivra

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og sprautunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 ° - 8 °C).

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Waylivra má geyma við stofuhita (allt að 30 °C) í upprunalegri öskju í allt að 6 vikur eftir að það hefur verið tekið úr kæli. Á þessu tímabili má geyma lyfið við stofuhita eða setja það aftur í kæli eftir þörfum. Skrá skal dagsetninguna þegar pakkningin er fyrst tekin úr kæli á þar til gerðan stað á öskjunni. Ef lyfið er ekki notað innan 6 vikna frá því að það var fyrst tekið úr kæli skal farga því. Ef komið er fram yfir fyrningardagsetninguna sem er á áletrun sprautunnar þegar lyfið hefur verið í 6 vikur við stofuhita má ekki nota sprautuna heldur skal farga því.

Ekki á að nota lyfið ef lausnin er skýjuð eða inniheldur agnir, hún á að vera tær og litlaus eða aðeins gulleit.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Waylivra inniheldur

- Virka efnið er volanesorsen. Hver ml inniheldur 200 mg af volanesorsen natríumi, sem jafngildir 190 mg af volanesorseni. Hver stakskammta áfyllt sprauta inniheldur 285 mg af volanesorseni í 1,5 ml lausn.
- Önnur innihaldsefni eru vatn fyrir stungulyf, natríum hýdroxíð og saltsýra (til að stilla sýrustig, sjá í kafla 2 „Waylivra inniheldur natríum“).

Lýsing á útliti Waylivra og pakkningastærðir

Waylivra er í öskju sem stakskammta áfyllt sprauta með nál og nálarhettu og inniheldur tæra, litlausa eða aðeins gulleita lausn. Úr sprautunni fæst 1,5 ml af lausn þegar stimpli sprautunnar er þrýst alveg niður.

Lyfið er í öskju með 1 áfylltri sprautu eða fjölpakkingu með 4 (4 pakkningar með hver með 1 sprautu) áfylltum sprautum.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

<Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.>

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

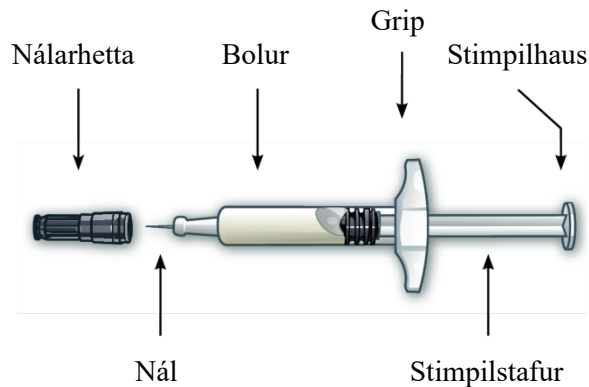
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Notkunarleiðbeiningar

Waylivra er stungulyf sem er gefið undir húð með stakskammta einnota áfylltri sprautu.

Ekki á að nota Waylivra fyrr en fullkominn skilningur á ferlinu hér á eftir liggur fyrir. Ef spurningar vakna um hvernig eigi að nota Waylivra á að hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.

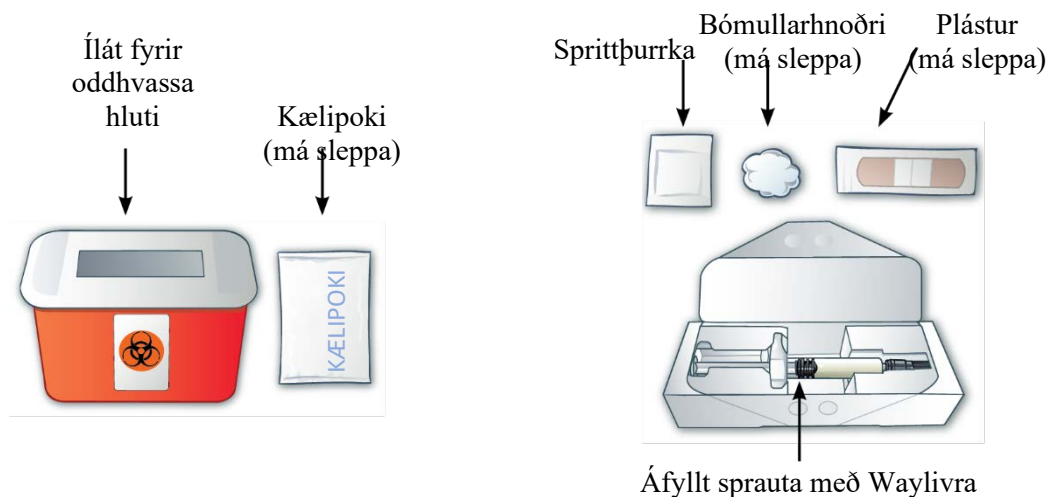
Hlutar áfylltu sprautunnar



Undirbúningur inndælingar

1. Þvoðu hendurnar og hafið allt sem þarf við hendina

Þvoðu hendurnar vandlega með sápu (í a.m.k. 3 mínútur) og þurrkið þær vel. Setjið eftirfarandi hluti á hreinan og sléttan flöt með góðri lýsingu (mynd A).



Mynd A

2. Látið stungulyfið ná stofuhita

Ef sprautan hefur verið í kæli á að láta áfylltu sprautuna ná stofuhita með því að taka hana úr kæli a.m.k. 30 mínútum fyrir inndælingu.

Inndæling með köldum vökva getur valdið viðbrögðum á stungustað t.d sársauka, roða eða þrota.



Ekki hita sprautuna á neinn hátt t.d. í örbylgjuofni eða í volgu vatni.

Mynd B

3. Athugið fyrningardagsetninguna

Athugið fyrningardagsetninguna á öskjunni.

Fyrningardagsetningin á pakkningunni á við um geymsluþol lyfsins þegar það er geymt í kæli.

Dagsetninguna þegar pakkningin er fyrst tekin úr kæli á að skrá á þar til gerðan stað á öskjunni.

Ekki nota Waylivra ef fyrningardagsetningin er liðin eða ef lyfið hefur verið geymt lengur en 6 vikur við stofuhita. Hafið samband við lækinn eða lyfjafræðing til þess að fá nýja pakkningu.

4. Takið sprautuna og skoðið lyfið

Opnið öskjuna og takið um sprautuna með því að grípa um sprautubolinn og dragið hana beint út (mynd C).

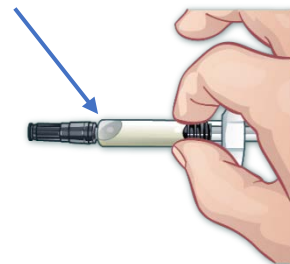


Mynd C

Skoðið vökvann í sprautunni. Lyfið á að vera tært eða aðeins gult á litinn. Það er eðlilegt að sjá stórar loftbólur (mynd D).

Ekki reyna að fjarlægja loftbólurnar fyrir inndælingu. Það er skaðlaust að gefa lyfið með inndælingu með loftbólum í.

Ekki nota áfylltu sprautuna ef vökvinn er skýjaður eða inniheldur agnir.



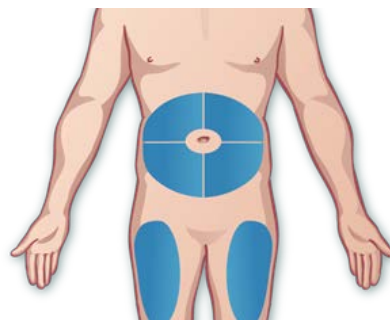
Mynd D

5. Veljið stungustað

Ef sjúklingurinn sér sjálfur um inndælinguna:

Kviður – Kviðsvæði eins og sýnt er, fyrir utan 5 cm í kringum naflann.

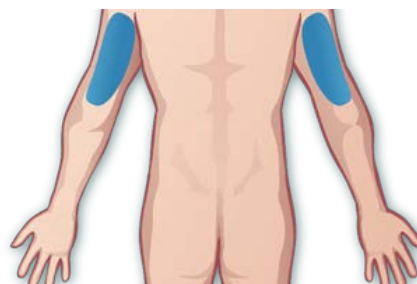
Læri – Framanvert mitt læri eins og sýnt er (mynd E).



Mynd E

Ef einhver annar sér um inndælinguna má nota þessa staði til viðbótar við ofan nefnda staði:

Handleggir – Aftanverðir upphandleggir eins og sýnt er (mynd F).



Mynd F

Fyrir allar inndælingar:

Breytið um inndælingarsvæði fyrir hverja inndælingu.

Forðist að gefa inndælingu í kringum mitti þar sem þrýstingur eða núningur getur orðið vegna fatnaðar á stungustað.

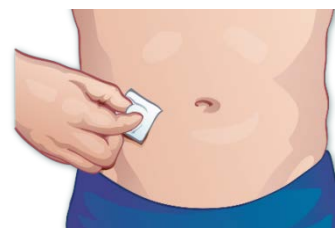
Ekki gefa lyfið í húðflúr, fæðingarbletti, ör, mar, útbrot eða svæði þar sem húðin er viðkvæm, rauð, hörð, marin, sködduð, brennd eða bólgin.

Ræðið við heilbrigðisstarfsmann ef ekki er ljóst hvar eigi að gefa lyfið með inndælingu.

Inndæling

6. Undirbúið stungustað

Hreinsið stungustaðinn með sprittþurrku (mynd G).



Mynd G

7. Fjarlægð nálarhettuna

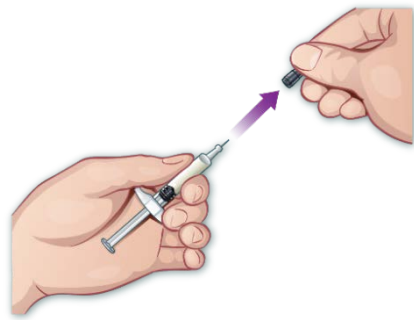
Fjarlægð nálarhettuna með því að halda um bol sprautunnar með nálina í átt frá andlitinu og togið hettuna beint af (mynd H).

Dropi af vökva getur sést á nálarodddinum. Það er eðlilegt.

Ekki halda um stimpilstafinn eða stimpilhausinn þegar hettan er dregin af.

Ekki nota áfylltu sprautuna ef nálin virðist hafa orðið fyrir skemmdum.

Ekki nota áfylltu sprautuna ef hún hefur dottið án hettunnar



Mynd H

8. Klípið um húðina

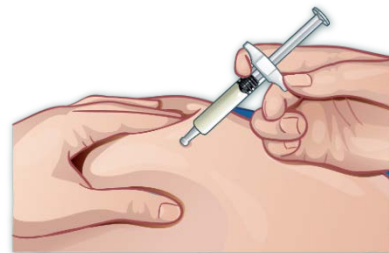
Notið lausu höndina og klípið um húðina í kringum stungustaðinn (mynd I).



Mynd I

9. Stingið nálinni inn

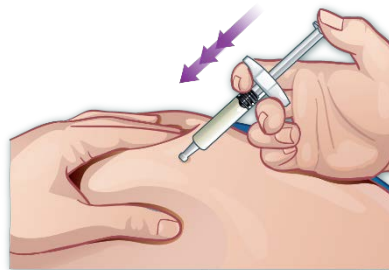
Stingið nálinni í stungustaðinn fljótt og örugglega án þess að snerta stimpilhausinn. Nálinni á að stinga inn með 45 gráðu halla (mynd J).



Mynd J

10. Gefið Waylivra með inndælingu

Dælið vökvanum inn með því að halda um sprautuna með þumalinn á stimplinum og **þrýsta rólega** niður eins langt og hægt er þangað til sprautan er alveg tóm (mynd K og L).



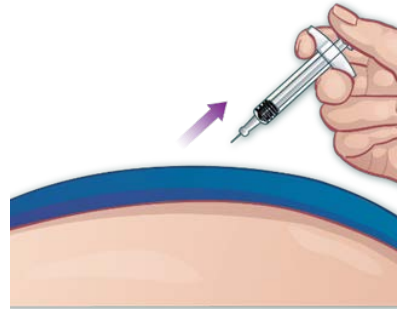
Mynd K



Mynd L

11. Fjarlægð nálna

Takið nálna úr stungustaðnum með því að draga hana út með sama halla og þegar henni var stungið inn (mynd M).



Mynd M

Eftir inndælingu

12. Flegið notuðu sprautunni í ílát fyrir oddhvassa hluti

Strax að lokinni inndælingu á að flegja notuðu sprautunni eins og heilbrigðisstarfsmaður hefur gefið fyrirmæli um í ílát fyrir oddhvassa hluti (mynd N) með því að fylgja eftirfarandi skrefum.

Flegið nálarhettunni eftir inndælingu.

Ekki setja hettuna aftur á sprautuna.

Ef ílát fyrir oddhvassa hluti er ekki fyrir hendi er hægt að nota annað ílát sem:

- er úr slitþolnu plasti
- hægt er að loka með þéttu loki sem þolir oddhvassa hluti þannig að þeir stingist ekki út
- sem er upprétt og stöðugt
- vatnshelt
- vel merkt til þess að gefa til kynna að það innihaldi hættulegan úrgang.

Þegar ílátið er fullt á að fylgja staðbundnum reglum um förgun oddhvassra hluta. Hugsanlega gilda staðbundin lög um það hvernig eigi að farga notuðum nálum og sprautum. Leitaðu ráða í apótekinu imhvernig eigi að standa að förgun oddhvassra hluta.

Ekki flegja því sem er í ílátinu með heimilisúrgangi.



Mynd N

Ekki setja það sem er í ílátinu í endurvinnslu.

Geymið ílát fyrir oddhvassa hluti þar sem hvorki börn né gæludýr ná til.

13. Stungustaður meðhöndlaður

Ef blóð sést á stungustað er hægt að þrýsta létt á með sæfðum bómullarhnoðra eða grisju og setja plástur ef þarf (mynd O).

Ekki nudda stungustaðinn.



Mynd O

Einnig má setja kælipoka á stungustaðinn til að draga úr sársauka, roða eða óþægindum (mynd P).



Mynd P

Geymsla

Upplýsingar um geymslu

Um leið og þú hefur fengið Waylivra á að geyma áfylltu sprauturnar í pakkningunni í kæli (2°C-8°C).

Waylivra má geyma við stofuhita (8°C-30°C) í öskjunni til varnar gegn ljósi í allt að 6 vikur. Á þessu 6 vikna tímabili má geyma lyfið við stofuhita eða setja það aftur í kæli.

Ekki frysta Waylivra áfyllta sprautu.

Ekki taka sprautuna úr pakkningunni eða taka nálarhettuna af fyrir en rétt fyrir inndælingu.

Fargið lyfinu tafarlaust ef það hefur ekki verið notað innan 6 vikna frá því að það var fyrst tekið úr kæli. Athugið dagsetninguna sem var skrifuð á öskjuna til að vera viss.