

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Waylivra 285 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL contiene 200 mg di volanesorsen sodico, pari a 190 mg di volanesorsen.

Ogni siringa preriempita monodose contiene 285 mg di volanesorsen in 1,5 mL di soluzione.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione limpida, da incolore a leggermente gialla, con pH di circa 8 e osmolalità di 363-485 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Waylivra è indicato come coadiuvante della dieta in pazienti adulti affetti da sindrome da chilomicronemia familiare (FCS) confermata geneticamente e ad alto rischio di pancreatite, in cui la risposta alla dieta e alla terapia di riduzione dei trigliceridi è stata inadeguata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il trattamento deve essere iniziato e mantenuto sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei pazienti con FCS. Prima di iniziare il trattamento con Waylivra, devono essere escluse o affrontate in modo appropriato le cause secondarie di ipertrigliceridemia (ad es. diabete non controllato, ipotiroidismo).

La dose iniziale raccomandata è di 285 mg in 1,5 ml iniettati per via sottocutanea una volta alla settimana per 3 mesi. Dopo 3 mesi, la frequenza di dosaggio deve essere ridotta a 285 mg ogni 2 settimane.

Tuttavia, il trattamento deve essere interrotto nei pazienti con riduzione dei trigliceridi sierici <25% o che non riescono a raggiungere livelli di trigliceridi sierici inferiori a 22,6 mmol/L dopo 3 mesi in trattamento con volanesorsen 285 mg alla settimana.

Dopo 6 mesi di trattamento con volanesorsen, si deve considerare un aumento della frequenza di dosaggio a 285 mg a settimana se la risposta è stata inadeguata in termini di riduzione dei trigliceridi sierici come valutato dallo specialista supervisore esperto e purché le conte piastriniche siano nel range normale. I pazienti devono nuovamente subire una riduzione scalare a 285 mg ogni 2 settimane

se la dose più alta, di 285 mg una volta a settimana, non fornisce una significativa riduzione aggiuntiva dei trigliceridi dopo 9 mesi.

I pazienti devono essere istruiti a somministrarsi l'iniezione nello stesso giorno della settimana, in base alla frequenza di somministrazione clinicamente stabilita.

Se il paziente si dimentica una dose e se ne accorge entro 48 ore, deve essere istruito a somministrarsi la dose non appena possibile. Se non se ne accorge entro 48 ore, la dose dimenticata deve essere saltata e deve essere somministrata la successiva iniezione pianificata.

Monitoraggio piastrinico e aggiustamenti della dose

Prima di iniziare il trattamento, deve essere misurata la conta piastrinica. Se la conta piastrinica è inferiore a $140 \times 10^9/L$, si deve effettuare un'altra misurazione circa una settimana dopo per effettuare una rivalutazione. Waylivra non deve essere iniziato se durante una seconda misurazione la conta piastrinica rimane al di sotto di $140 \times 10^9/L$ (vedere paragrafo 4.3).

Dopo l'inizio del trattamento, i livelli piastrinici dei pazienti devono essere monitorati almeno ogni due settimane, a seconda di tali livelli.

Il trattamento e il monitoraggio devono essere regolati in base ai valori di laboratorio, in linea con la Tabella 1.

Per ogni dose del paziente sospesa o interrotta a causa di trombocitopenia severa, devono essere attentamente considerati i benefici e i rischi del ritorno al trattamento non appena la conta piastrinica è $\geq 100 \times 10^9/L$. Per i pazienti in sospensione, deve essere consultato un ematologo prima di riprendere il trattamento.

Tabella 1. Raccomandazioni per il monitoraggio e il trattamento relativi a Waylivra

Conta piastrinica ($\times 10^9/L$)	Dose (285 mg siringa preriempita)	Frequenza di monitoraggio
Normale (≥ 140)	Dose iniziale: settimanale Dopo 3 mesi; ogni 2 settimane	Ogni 2 settimane
Da 100 a 139	Ogni 2 settimane	Settimanale
Da 75 a 99	Sospendere per ≥ 4 settimane e riprendere il trattamento dopo che i livelli piastrinici sono $\geq 100 \times 10^9/L$	Settimanale
Da 50 a 74 ^a	Sospendere per ≥ 4 settimane e riprendere il trattamento dopo che i livelli piastrinici sono $\geq 100 \times 10^9/L$	Ogni 2-3 giorni
Meno di 50 ^{a, b}	Interrompere il trattamento Glucocorticoidi raccomandati	Ogni giorno

^a Vedere il paragrafo 4.4 per le raccomandazioni relative all'uso di agenti antiaggreganti, FANS/anticoagulanti.

^b È necessaria la consultazione di un ematologo per riconsiderare il beneficio/rischio per un eventuale ulteriore trattamento con volanesorsen.

Popolazioni particolari

Popolazione anziana

Non è necessaria alcuna regolazione della dose iniziale nei pazienti anziani. Esistono dati clinici limitati per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Pazienti con compromissione renale

Non è necessaria alcuna regolazione della dose iniziale nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia nei pazienti con compromissione renale severa e questi pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione.

Pazienti con compromissione epatica

Questo medicinale non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica. Il medicinale non viene metabolizzato attraverso il sistema enzimatico del citocromo P450 nel fegato, pertanto è improbabile che sia necessaria una regolazione della dose nei pazienti con compromissione epatica.

Popolazione pediatrica

Non sono state ancora stabilite la sicurezza e l'efficacia di questo medicinale nei bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni di età. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Questo medicinale è esclusivamente per uso sottocutaneo. Non somministrare per via intramuscolare o endovenosa.

Ogni siringa preriempita è esclusivamente monouso.

Waylivra deve essere controllato visivamente prima della somministrazione. La soluzione deve essere limpida e da incolore a leggermente gialla. Se la soluzione è torbida o contiene particelle visibili, il contenuto non deve essere iniettato e il medicinale deve essere restituito alla farmacia.

La prima iniezione somministrata dal paziente o da chi si occupa del paziente deve essere eseguita sotto la guida di un operatore sanitario adeguatamente qualificato. I pazienti e/o chi si occupa del paziente devono essere addestrati per quanto riguarda la somministrazione di questo medicinale in conformità con il foglio informativo per il paziente.

La siringa preriempita deve essere portata a temperatura ambiente prima dell'iniezione. Deve essere tolta dal frigorifero (da +2 °C a +8 °C) almeno 30 minuti prima dell'uso. Non devono essere utilizzati altri metodi di riscaldamento. È normale vedere una grossa bolla d'aria. Non tentare di rimuovere la bolla d'aria.

È importante ruotare i siti in cui viene somministrata l'iniezione. I siti per l'iniezione includono l'addome, la parte superiore della coscia o l'area esterna del braccio. Se iniettato nel braccio, l'iniezione deve essere somministrata da un'altra persona. Evitare l'iniezione in corrispondenza del girovita e in altri punti dove possono verificarsi pressione o sfregamento a causa degli indumenti. Questo medicinale non deve essere iniettato in corrispondenza di tatuaggi, nei, voglie, lividi, eruzioni cutanee o aree in cui la cute è sensibile, arrossata, indurita, contusa, lesionata, ustionata o infiammata.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Trombocitopenia cronica o inspiegabile. Il trattamento non deve essere iniziato nei pazienti con trombocitopenia (conta piastrinica $<140 \times 10^9/L$).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Trombocitopenia

Waylivra è molto spesso associato a riduzioni della conta piastrinica nei pazienti con FCS, cosa che può causare trombocitopenia (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con peso corporeo inferiore (meno di 70 kg) potrebbero essere più soggetti alla trombocitopenia durante il trattamento con questo medicinale. È importante monitorare accuratamente la trombocitopenia durante il trattamento con questo medicinale nei pazienti con FCS, (vedere paragrafo 4.2). La Tabella 1 specifica le

raccomandazioni per le regolazioni della frequenza di monitoraggio e del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Per ottenere livelli piastrinici $<75 \times 10^9/L$ considerare di interrompere la somministrazione di medicinali antiaggreganti/FANS/anticoagulanti. Il trattamento con questi medicinali deve essere interrotto non appena i livelli piastrinici raggiungono $<50 \times 10^9/L$ (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti devono essere istruiti a consultare immediatamente il medico se manifestano segni di sanguinamento, che possono includere petecchie, lividi spontanei, sanguinamento subcongiuntivale, o altro sanguinamento insolito (tra cui epistassi, sanguinamento gengivale, fecale, o sanguinamento mestruale insolitamente forte), rigidità del collo, cefalea atipica severa, o qualsiasi sanguinamento prolungato.

Livelli di LDL-C

Durante il trattamento con Waylivra, i livelli di LDL-C possono salire ma restano solitamente nell'intervallo normale.

Tossicità renale

Dopo la somministrazione per via sottocutanea o endovenosa di volanesorsen e altri oligonucleotidi antisense è stata osservata tossicità renale. Si raccomanda il monitoraggio per evidenza di nefrotossicità tramite striscia reattiva urinaria di routine su base trimestrale. In caso di valutazione positiva, deve essere eseguita una valutazione più ampia della funzione renale, che comprenda la creatinina sierica e un prelievo di 24 ore per quantificare la proteinuria e valutare la clearance della creatinina. Il trattamento deve essere interrotto se viene registrata proteinuria ≥ 500 mg/24 ore o se è registrato un aumento della creatinina sierica $\geq 0,3$ mg/dL ($26,5 \mu\text{mol/L}$) che è $>ULN$, o se la clearance della creatinina stimata in base all'equazione CKD-EPI è ≤ 30 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$. Il trattamento deve inoltre essere interrotto per eventuali sintomi clinici o segni di insufficienza renale in attesa delle precedenti valutazioni di conferma.

Epatotossicità

Dopo la somministrazione per via sottocutanea ed endovenosa di altri oligonucleotidi antisense sono stati osservati aumenti degli enzimi epatici. Il monitoraggio per l'epatotossicità attraverso gli enzimi epatici e la bilirubina sierica deve essere valutato su base trimestrale. Il trattamento deve essere interrotto se vi è un singolo aumento di ALT o AST $>8 \times ULN$, o un aumento $>5 \times ULN$, che persiste per ≥ 2 settimane, o aumenti inferiori di ALT o AST associati a bilirubina totale $>2 \times ULN$ o INR $>1,5$. Il trattamento deve essere interrotto anche per eventuali sintomi o segni clinici di compromissione epatica o epatite.

Immunogenicità e infiammazione

Non è stata associata nessuna evidenza di alterazione del profilo di sicurezza o della risposta clinica alla presenza di anticorpi anti-farmaco. Se si sospetta la formazione di anticorpi anti-farmaco con un effetto clinicamente significativo, contattare il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per discutere i test anticorpali.

Il monitoraggio dell'infiammazione deve essere valutato attraverso una valutazione trimestrale della velocità di eritrosedimentazione (ESR).

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per una dose da 285 mg; vale a dire che è fondamentalmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi clinici d'interazione farmacologica.

Non sono previste interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti tra volanesorsen e i substrati, gli induttori o gli inibitori degli enzimi del citocromo P450 (CYP) nonché i trasportatori di farmaci. Non è noto se la riduzione dei trigliceridi da parte di volanesorsen e la diminuzione potenzialmente derivante dell'infiammazione normalizzi l'espressione dell'enzima CYP.

Negli studi clinici, questo medicinale è stato usato in combinazione con fibrati e oli di pesce senza influire in alcun modo sulla farmacodinamica o la farmacocinetica del medicinale. Durante il programma clinico non sono stati segnalati eventi avversi correlati alle interazioni farmaco-farmaco, ma questo riscontro si basa su dati limitati.

Non è noto l'effetto della co-somministrazione di questo medicinale con alcol o medicinali con potenziale documentato di epatotossicità (ad es. paracetamolo). Se si sviluppano segni e sintomi di epatotossicità, interrompere l'uso del medicinale epatotossico.

Agenti antitrombotici e medicinali che possono ridurre la conta piastrinica

Non è noto se il rischio di sanguinamento sia aumentato dall'uso concomitante di volanesorsen e agenti antitrombotici o medicinali capaci di ridurre la conta piastrinica o influenzare la funzione piastrinica. Per ottenere livelli piastrinici $<75 \times 10^9/L$ deve essere presa in considerazione la sospensione della somministrazione di medicinali antiaggreganti/FANS/anticoagulanti e interrotto il trattamento con tali medicinali con livelli piastrinici $<50 \times 10^9/L$ (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati sull'uso di volanesorsen nelle donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti riguardo alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di questo medicinale durante la gravidanza.

Allattamento

Negli studi preclinici, i livelli di volanesorsen nel latte erano molto bassi nei topi in allattamento. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili negli animali hanno mostrato l'escrezione di quantità molto basse di volanesorsen nel latte (vedere paragrafo 5.3). Data la biodisponibilità orale limitata di questo medicinale, è considerato improbabile che tali basse concentrazioni nel latte causino un'esposizione sistemica dovuta all'allattamento con latte materno.

Non è noto se volanesorsen o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sull'effetto di questo medicinale sulla fertilità umana. Volanesorsen non ha avuto alcun effetto sulla fertilità nei topi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Volanesorsen non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici condotti su pazienti con FCS, le reazioni avverse più comuni durante il trattamento erano riduzione della conta piastrinica (vedere paragrafo 4.4), che si è verificata nel 40% dei pazienti durante gli studi pivotali, e reazioni nel sito di iniezione riscontrate nell'82% dei pazienti.

Elenco delle reazioni avverse

La Tabella 2 mostra le reazioni avverse derivanti dagli studi di Fase 3 in pazienti con FCS che hanno ricevuto volanesorsen per via sottocutanea.

La frequenza delle reazioni avverse è definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di frequenza.

Tabella 2: Riassunto delle reazioni avverse negli studi clinici condotti su pazienti con FCS (N=86)

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (N, %)	Comune (N, %)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia (10, 12%)	Leucopenia (2, 2%) Eosinofilia (1, 1%) Porpora trombocitopenica su base immunitaria (1, 1%) Ematoma spontaneo (1, 1%)
Disturbi del sistema immunitario		Reazione successiva a immunizzazione (3, 3%) Ipersensibilità (1, 1%) Reazione tipo malattia da siero (1, 1%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diabete mellito (1, 1%)
Disturbi psichiatrici		Insonnia (1, 1%)
Patologie del sistema nervoso		Cefalea (8, 9%) Ipoestesia (1, 1%) Presincope (1, 1%) Emicrania retinica (1, 1%) Sincope (2, 2%) Vertigine (1, 1%) Tremore (1, 1%)
Patologie dell'occhio		Emorragia congiuntivale (1, 1%) Visione offuscata (1, 1%)
Patologie vascolari		Ematoma (3, 3%) Ipertensione (1, 1%) Emorragia (1, 1%) Vampate di calore (1, 1%)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Epistassi (3, 3%) Tosse (1, 1%)

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (N, %)	Comune (N, %)
		Dispnea (2, 2%) Congestione nasale (1, 1%) Edema faringeo (1, 1%) Respiro sibilante (1, 1%)
Patologie gastrointestinali		Nausea (8, 9%) Diarrea (4, 5%) Secchezza delle fauci (1, 1%) Sanguinamento gengivale (1, 1%) Emorragia dalla bocca (1, 1%) Ipertrofia della parotide (1, 1%) Vomito (4, 5%) Dolore addominale (4, 5%) Distensione addominale (1, 1%) Dispepsia (1, 1%) Tumefazione gengivale (1, 1%)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eritema (4, 5%) Prurito (4, 5%) Orticaria (3, 3%) Iperidrosi (2, 2%) Eruzione cutanea (3, 3%) Petecchie (1, 1%) Ecchimosi (1, 1%) Sudorazioni notturne (1, 1%) Papule (1, 1%) Ipertrofia cutanea (1, 1%) Tumefazione facciale (1, 1%)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia (8, 9%) Artralgia (6, 7%) Dolore alle estremità (5, 6%) Artrite (2, 2%) Dolore dorsale (2, 2%) Dolore muscoloscheletrico (2, 2%) Dolore cervicale (2, 2%) Spasmi muscolari (1, 1%) Rigidità articolare (1, 1%) Miosite (1, 1%) Dolore mascellare (1, 1%) Polimialgia reumatica (1, 1%)
Patologie renali e urinarie		Ematuria (1, 1%) Proteinuria (1, 1%)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede	Eritema nel sito di iniezione (67, 78%)	Astenia (8, 9%)

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (N, %)	Comune (N, %)
di somministrazione	<p>Dolore nel sito di iniezione (38, 44%)</p> <p>Pallore nel sito di iniezione (37, 43%)</p> <p>Tumefazione nel sito di iniezione (25, 29%)</p> <p>Prurito nel sito di iniezione (22, 26%)</p> <p>Decolorazione nel sito di iniezione (19, 22%)</p> <p>Indurimento nel sito di iniezione (17, 20%)</p> <p>Lividi nel sito di iniezione (10, 12%)</p> <p>Edema nel sito di iniezione (10, 12%)</p>	<p>Affaticamento (8, 9%)</p> <p>Ematoma nel sito di iniezione (7, 8%)</p> <p>Reazione nel sito di iniezione (6, 7%)</p> <p>Orticaria nel sito di iniezione (5, 6%)</p> <p>Calore nel sito di iniezione (5, 6%)</p> <p>Brividi (5, 6%)</p> <p>Piressia (4, 5%)</p> <p>Secchezza nel sito di iniezione (4, 5%)</p> <p>Emorragia nel sito di iniezione (4, 5%)</p> <p>Ipoestesia nel sito di iniezione (4, 5%)</p> <p>Vescicole nel sito di iniezione (3, 3%)</p> <p>Malessere (2, 2%)</p> <p>Sensazione di calore (2, 2%)</p> <p>Malattia simil-influenzale (2, 2%)</p> <p>Disagio nel sito di iniezione (2, 2%)</p> <p>Infiemmazione nel sito di iniezione (2, 2%)</p> <p>Massa del sito di iniezione (2, 2%)</p> <p>Dolore (2, 2%)</p> <p>Parestesia nel sito di iniezione (1, 1%)</p> <p>Crosta nel sito di iniezione (1, 1%)</p> <p>Papula nel sito di iniezione (1, 1%)</p> <p>Edema (1, 1%)</p> <p>Dolore toracico non cardiaco (1, 1%)</p> <p>Emorragia nel sito di puntura vascolare (1, 1%)</p>
Esami diagnostici	<p>Conta piastrinica diminuita (34, 40%)</p>	<p>Creatininemia aumentata (1, 1%)</p> <p>Uremia aumentata (1, 1%)</p> <p>Clearance renale della creatinina diminuita (1, 1%)</p> <p>Transaminasi aumentate (1, 1%)</p> <p>Conta leucocitaria diminuita (1, 1%)</p>

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (N, %)	Comune (N, %)
		Emoglobina diminuita (1, 1%) Enzimi epatici aumentati (1, 1%) Rapporto internazionale normalizzato aumentato (1, 1%)
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Contusione (3, 3%)

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Trombocitopenia

Nello studio pivotal di Fase 3 condotto su pazienti con FCS (studio APPROACH), sono state osservate riduzioni confermate nelle conte piastriniche con valori inferiori alla norma ($140 \times 10^9/L$) nel 75% dei pazienti con FCS trattati con volanesorsen e nel 24% dei pazienti trattati con placebo; riduzioni confermate con valori inferiori a $100 \times 10^9/L$ sono state osservate nel 47% dei pazienti trattati con volanesorsen rispetto a nessun paziente trattato con placebo. In APPROACH e nella relativa estensione in aperto (CS7), i pazienti che hanno interrotto la terapia a causa dei livelli piastrinici hanno incluso 3 pazienti con conte piastriniche $<25 \times 10^9/L$, 2 pazienti con conte piastriniche comprese tra $25 \times 10^9/L$ e $50 \times 10^9/L$ e 5 pazienti con conte piastriniche comprese tra $50 \times 10^9/L$ e $75 \times 10^9/L$. Nessuno di questi pazienti ha avuto eventi di sanguinamento maggiore e tutti hanno riottenuto una conta piastrinica normale dopo l'interruzione del medicinale e la somministrazione di glucocorticosteroidi, dove questo era clinicamente indicato.

Immunogenicità

Negli studi clinici di Fase 3 (CS16 e APPROACH), il 16% e il 30% dei pazienti trattati con volanesorsen è risultato positivo per gli anticorpi antifarmaco nel periodo di trattamento di 6 mesi e di 12 mesi, rispettivamente. Non è stata associata alcuna evidenza di alterazione del profilo di sicurezza o della risposta clinica in presenza degli anticorpi antifarmaco, tuttavia questo riscontro si basa su dati a lungo termine limitati (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni nel sito di iniezione

Le reazioni nel sito di iniezione, definite come qualsiasi reazione cutanea locale persistente per più di 2 giorni nel sito di iniezione, si sono verificate nell'82% dei pazienti trattati con volanesorsen nello studio APPROACH e nella sua estensione in aperto (CS7). Queste reazioni locali erano per lo più lievi e tipicamente costituite da 1 o più delle seguenti condizioni: eritema, dolore, prurito o tumefazione locale. Le reazioni nel sito di iniezione non si sono verificate con tutte le iniezioni ed hanno causato l'interruzione in 1 solo paziente nello studio APPROACH.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell' [allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non c'è alcuna esperienza clinica di sovradosaggio per questo medicinale. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione e ricevere cure di supporto, se appropriato. È prevedibile che i sintomi di sovradosaggio siano limitati a sintomi generali e reazioni nel sito di iniezione.

È inverosimile che l'emodialisi possa essere utile poiché volanesorsen viene distribuito rapidamente nelle cellule.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: {non ancora assegnata}, codice ATC: {non ancora assegnato}

Meccanismo d'azione

Volanesorsen è un oligonucleotide antisense progettato per inibire la formazione di apoC-III, una proteina nota per regolare sia il metabolismo dei trigliceridi, sia la clearance epatica dei chilomicroni e altre lipoproteine ricche di trigliceridi. Il legame selettivo di volanesorsen con l'acido ribonucleico messaggero (mRNA) di apoC-III all'interno della regione non tradotta 3' alla posizione di base 489-508, causa la degradazione dell'mRNA. Questo legame impedisce la traduzione della proteina apoC-III, rimuovendo così un inibitore della clearance dei trigliceridi e consentendo il metabolismo attraverso una via LPL-indipendente.

Effetti farmacodinamici

Effetti di Waylivra sui parametri lipidici

In APPROACH, lo studio clinico di Fase 3 condotto su pazienti con FCS, Waylivra ha ridotto i trigliceridi a digiuno, il colesterolo totale, il colesterolo non HDL, apoC-III, apoB-48, e i livelli di trigliceridi nel chilomicrone; inoltre ha aumentato i livelli di LDL-C, HDL-C e apoB (vedere Tabella 3).

Tabella 3: media al basale e variazione percentuale nei parametri lipidici dal basale al Mese 3

Parametro lipidico (g/L per apoC-III, apoB, apoB-48; mmol/L per colesterolo, trigliceridi)	Placebo (N=33)		Volanesorsen 285 mg (N=33)	
	Basale	Variazione %	Basale	Variazione %
Trigliceridi	24,3	+24%	25,6	-72%
Colesterolo totale	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%
Trigliceridi nel chilomicrone	20	+38%	22	-77%

Elettrofisiologia cardiaca

A una concentrazione farmacologica pari a 4,1 volte le concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) della dose massima raccomandata del farmaco (iniezione sottocutanea da 285 mg), volanesorsen non ha prolungato l'intervallo QT corretto in funzione della frequenza cardiaca (QTc).

Efficacia e sicurezza clinica

Studio APPROACH nei pazienti con FCS

Lo studio APPROACH è uno studio clinico multicentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 52 settimane, condotto su 66 pazienti con FCS, sulla valutazione di volanesorsen 285 mg somministrato come iniezione sottocutanea (33 pazienti trattati con

volanesorsen, 33 con placebo). I principali criteri di inclusione erano una diagnosi di FCS (iperlipoproteinemia di Tipo 1) in combinazione con un'anamnesi di chilomicronemia evidenziata documentando la lattescenza del siero o misurando una TG a digiuno ≥ 880 mg/dL.

La diagnosi di FCS richiedeva la documentazione di almeno una delle seguenti caratteristiche:

- a) Omozigote confermato, eterozigote composto, o doppio eterozigote per mutazioni note per la perdita di funzione nei geni che causano il Tipo 1 (come LPL, APOC2, GPIHBP1, o LMF1)
- b) Attività della LPL plasmatica post-eparina $\leq 20\%$ della norma.

I pazienti che assumevano Glybera nei 2 anni precedenti lo screening sono stati esclusi dallo studio.

Diciannove dei 33 pazienti del gruppo con volanesorsen hanno completato i 12 mesi del trattamento in studio. Tredici di questi pazienti hanno avuto una regolazione/sospensione della dose durante lo studio. Su 13 pazienti, 5 hanno avuto una sospensione della dose, 5 una regolazione della dose e 3 hanno avuto sia una sospensione della dose, sia una regolazione della dose.

L'età media era di 46 anni (intervallo 20-75 anni, con 5 pazienti di età ≥ 65 anni); il 45% era costituito da uomini; l'80% era di etnia caucasica, il 17% di etnia asiatica e il 3% di altre etnie. L'indice di massa corporea medio era di 25 kg/m². Nel 76% dei pazienti è stata segnalata un'anamnesi di pancreatite acuta documentata mentre nel 15% dei pazienti è stata segnalata un'anamnesi di diabete; il 21% dei pazienti aveva un'anamnesi documentata di lipemia retinica, mentre il 23% dei pazienti aveva un'anamnesi documentata di xantomi eruttivi. L'età mediana alla diagnosi era di 27 anni, con il 23% che mostrava di non avere una mutazione genetica nota di FCS.

All'ingresso nello studio, il 55% dei pazienti era sottoposto a terapie ipolipemizzanti (48% con fibrati, 29% con oli di pesce, 20% con inibitori della HMG-CoA reduttasi), il 27% assumeva antidolorifici, il 20% inibitori dell'aggregazione piastrinica, e il 14% riceveva integratori nutrizionali. Le terapie ipolipemizzanti di fondo sono rimaste costanti per tutto lo studio. Ai pazienti è stato vietato di ricevere aferesi di plasma entro 4 settimane prima dello screening o durante lo studio; l'11% dei pazienti aveva precedentemente ricevuto una terapia genica per la carenza della lipasi lipoproteica (cioè, alipogene tiparvovec), in media 8 anni prima di iniziare questo studio. Dopo un periodo di run-in di 6 settimane con la dieta, il livello medio di trigliceridi a digiuno al basale era di 2.209 mg/dL (25,0 mmol/L). Compliance con la dieta e limitazione dell'alcol sono stati rafforzati attraverso sessioni periodiche di consulenza psicologica durante lo studio.

Waylivra ha prodotto una riduzione statisticamente significativa nei livelli di trigliceridi rispetto al placebo all'endpoint di efficacia primario, definito come variazione percentuale dal basale al Mese 3 dei trigliceridi a digiuno, oltre a una minore incidenza di pancreatite nel periodo di trattamento di 52 settimane in un'analisi post-hoc (Tabella 4).

All'endpoint di efficacia primario, la differenza di trattamento tra volanesorsen e placebo nella variazione percentuale media dei trigliceridi a digiuno era di -94% (IC 95%: -122%, -67%; $p < 0,0001$), con una diminuzione di -77% rispetto al basale (IC 95%: -97, -56) nei pazienti che ricevevano volanesorsen e un aumento del 18% rispetto al basale (IC 95%: -4, 39) nei pazienti che ricevevano il placebo (Tabella 4).

Tabella 4: variazione media al Mese 3 rispetto al basale nei trigliceridi a digiuno nello studio controllato con placebo di Fase 3 in pazienti con FCS (APPROACH)

	Placebo (N=33)	Volanesorsen 285 mg (N = 33)	Differenza relativa nella variazione verso placebo
Variazione percentuale media con LS (IC 95%)	+18% (-4, 39)	-77% (-97, -56)	-94%* (-122, -67)
Variazione assoluta media con LS (IC	+92 (-301, +486) mg/dL +1 (-3, +5) mmol/L	-1.712 (-2.094, -1.330) mg/dL	-1.804 (-2.306, -1.302) mg/dL

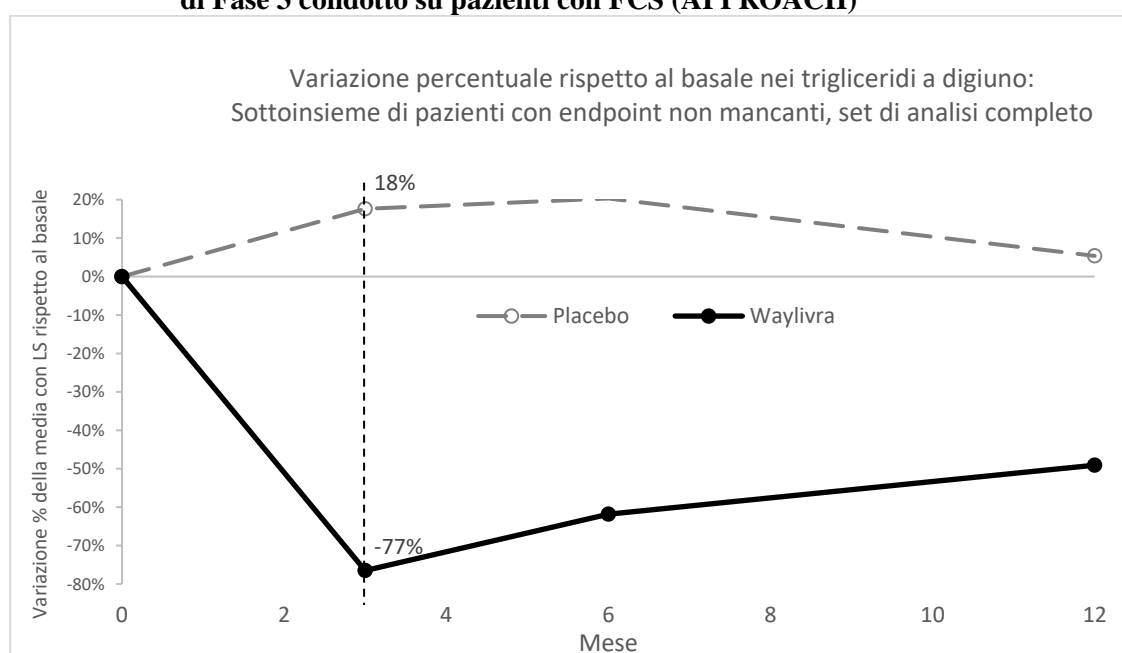
95%) mg/dL o mmol/L		-19 (-24, -15) mmol/L	-20 (-26, -15) mmol/L
---------------------	--	-----------------------	-----------------------

*valore p <0,0001 (endpoint di efficacia primario)

Differenza = media con LS di [variazione % di volanesorsen - variazione % di placebo] (modello ANCOVA)

L'esordio della riduzione era rapido, con la separazione dal placebo osservata a partire da 4 settimane, e la risposta massima osservata a 12 settimane, con una riduzione dei trigliceridi clinicamente e statisticamente significativa mantenuta a 52 settimane (Figura 1). A 3, 6 e 12 mesi, la variazione percentuale media dei trigliceridi a digiuno era significativamente diversa tra il braccio con volanesorsen e quello con placebo; il braccio con volanesorsen includeva pazienti che non avevano completato il dosaggio ma che erano ritornati per le valutazioni per l'intero studio di 52 settimane. Non c'erano differenze significative nell'effetto del trattamento attraverso i fattori di stratificazione, cioè la presenza o l'assenza di acidi grassi omega-3 o di fibrati concomitanti.

Figura 1: variazione percentuale della media con LS nei trigliceridi a digiuno in uno studio di Fase 3 condotto su pazienti con FCS (APPROACH)



Viene visualizzata la variazione percentuale della media con LS rispetto al basale nei trigliceridi a digiuno in base ai dati osservati.

Differenza = media con LS di [variazione % di volanesorsen - variazione % di placebo] (modello ANCOVA)

Valore p dal modello ANCOVA <0,0001 al Mese 3 (endpoint di efficacia primario), al Mese 6 e al Mese 12

La Tabella 5 presenta risultati di efficacia aggiuntivi per le variazioni nei trigliceridi. La maggior parte dei pazienti che riceve volanesorsen ha avuto una riduzione clinicamente significativa nei trigliceridi.

Tabella 5: risultati aggiuntivi per le variazioni nei trigliceridi nello studio APPROACH (endpoint primario al Mese 3)

Parametro al Mese 3 ^a	Placebo (N=31)	Volanesorsen 285 mg (N=30)
Percentuale di pazienti ^b con trigliceridi plasmatici a digiuno <750 mg/dL (8,5 mmol/L)*	10%	77%

Percentuale di pazienti ^c con riduzione $\geq 40\%$ nei trigliceridi a digiuno**	9%	88%
---	----	-----

^a L'endpoint al Mese 3 è stato definito come la media delle valutazioni a digiuno della Settimana 12 (Giorno 78) e della Settimana 13 (Giorno 85). Se mancava la visita 1, veniva utilizzata come endpoint l'altra visita.

^b Il denominatore per il calcolo percentuale era il numero totale di pazienti in FAS con trigliceridi a digiuno basali ≥ 750 mg/dL (ovvero 8,5 mmol/L) in ogni gruppo di trattamento.

^c Il denominatore per il calcolo percentuale era il numero totale di pazienti in ogni gruppo di trattamento.

* valore $p=0,0001$

**valore $p<0,0001$

Valori p dal modello di regressione logistica con trattamento, presenza di pancreatite e presenza di acidi grassi omega-3 e/o fibrati come fattori concomitanti, e trigliceridi a digiuno al basale trasformati logaritmicamente come covariata.

Nello studio APPROACH, l'incidenza numerica della pancreatite nei pazienti trattati con volanesorsen era inferiore rispetto ai pazienti trattati con placebo (3 pazienti con 4 eventi nel gruppo da 33 pazienti con placebo contro 1 paziente con 1 evento nel gruppo da 33 pazienti con volanesorsen).

Un'analisi dei pazienti con anamnesi di eventi ricorrenti di pancreatite (≥ 2 eventi nei 5 anni precedenti il Giorno 1 dello studio) ha mostrato una riduzione significativa negli attacchi di pancreatite nei pazienti trattati con volanesorsen rispetto ai pazienti trattati con placebo ($p=0,0242$). Nel gruppo con volanesorsen, dei 7 pazienti che avevano avuto 24 attacchi di pancreatite documentati nei precedenti 5 anni, nessuno dei pazienti ha avuto un attacco di pancreatite durante il periodo di trattamento di 52 settimane. Nel gruppo con placebo, dei 4 pazienti che avevano avuto 17 attacchi di pancreatite documentati nei precedenti 5 anni, 3 pazienti hanno avuto 4 attacchi di pancreatite durante il periodo di trattamento di 52 settimane.

Studio di estensione in aperto nei pazienti con FCS

Lo studio CS7 è uno studio di estensione di Fase 3, multicentrico, in aperto, in corso, progettato per valutare la sicurezza e l'efficacia del dosaggio e del dosaggio prolungato con volanesorsen nei pazienti con FCS. Tutti i pazienti arruolati avevano partecipato allo studio APPROACH, allo studio CS16, o erano nuovi pazienti con FCS, e avevano completato le valutazioni di idoneità prima di ricevere volanesorsen 285 mg una volta alla settimana, o con frequenza ridotta per motivi di sicurezza o tollerabilità determinate nel loro studio indice. Sono stati trattati 67 pazienti in totale, mentre 50 (74%) pazienti sono tuttora in trattamento, costituiti da 38 pazienti (76%) nel gruppo naïve al trattamento, 9 pazienti (18%) nel gruppo con volanesorsen in APPROACH e 3 pazienti (6%) nel gruppo con volanesorsen in CS16. Dei 50 pazienti ancora in trattamento, 8 hanno avuto la sospensione della dose, 8 la regolazione della dose e 29 hanno avuto sia la sospensione della dose, sia la regolazione della dose.

La Tabella 6 fornisce i dati più recenti dello Studio CS7 in corso. Per i pazienti con volanesorsen in APPROACH e con volanesorsen in CS16, la variazione percentuale nella TG a digiuno dal basale dello studio indice al Mese 3 in aperto era rispettivamente di -49,2% e -64,9%. Per i pazienti con volanesorsen in APPROACH, la variazione percentuale nella TG a digiuno dal basale dello studio indice al Mese 6 e al Mese 12 in aperto era rispettivamente di -54,8% e -35,1%.

Tabella 6: Riepilogo dei trigliceridi a digiuno (Media (DS, ESM), mg/dL), nel corso del tempo, nello studio CS7

Punto temporale	Gruppo naïve al trattamento (Basale ^a dello studio in aperto, N=51)			Volanesorsen in APPROACH (Basale ^a dello studio indice, N=14)			Volanesorsen in CS16 (Basale ^a dello studio indice, N=3)		
	n	Valore osservato	Variation e % rispetto al basale in CS7	n	Valore osservato	Variation % rispetto al basale in APPROACH	n	Valore osservato	Variation e % rispetto al basale in CS16
Basale ^a	51	2.341 (1.193, 167)	-	14	2.641 (1.228, 328)	-	3	2.288 (1.524, 880)	-
Mese 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)
Mese 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)
Mese 12	39	1.345 (959, 154)	-31,6 (44,6, 7,1)	12	1.670 (1.198, 346)	-35,1 (45,6, 13,2)	0	1.369 (897, 518)	-39,9 (34,2, 19,7)
Mese 15	22	1.374 (1.090, 232)	-36,4 (41,0, 8,7)	10	1.886 (1.219, 386)	-26,5 (57,4, 18,1)	0	NC	NC
Mese 18	9	1.139 (690, 230)	-38,7 (42,1, 14,0)	7	1.713 (1.122, 424)	-38,4 (32,2, 12,2)	0	NC	NC

^a I valori al basale per il gruppo naïve al trattamento sono stati ottenuti dallo studio in aperto CS7, mentre il valore al basale per i gruppi con volanesorsen in APPROACH e con volanesorsen in CS16 è stato ottenuto dal rispettivo studio indice.

NC = non calcolato

Popolazione anziana

Gli studi clinici hanno incluso 4 pazienti con FCS con età pari a 65 anni trattati con volanesorsen in studi controllati randomizzati (studio CS2 di Fase II, 1 paziente; APPROACH, 3 pazienti) e 6 pazienti di età pari o superiore a 65 anni nello studio di estensione in aperto (CS7). Non sono state osservate differenze globali in termini di sicurezza o efficacia tra questi pazienti e i pazienti più giovani, ma occorre notare che i dati in questa sottopopolazione sono limitati.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con volanesorsen in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la sindrome da chilomicronemia familiare (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura “subordinata a condizioni”. Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo l'iniezione sottocutanea, le concentrazioni plasmatiche di picco di volanesorsen sono raggiunte solitamente entro 2-4 ore. La biodisponibilità assoluta di volanesorsen dopo una singola

somministrazione sottocutanea è di circa l'80% (molto verosimilmente più alta perché è stata utilizzata una AUC da 0 a 24 ore e volanesorsen ha un'emivita >2 settimane).

Nei pazienti con FCS, dopo una dose di 285 mg una volta alla settimana, la media geometrica stimata (coefficiente di variazione % della media geometrica) di C_{max} allo stato stazionario è di 8,92 µg/mL (35%), l' $AUC_{0-168ore}$ è di 136 µg*h/mL (38%), mentre la C_{valle} è di 127 ng/mL (58%) nei pazienti rimasti negativi per l'anticorpo antifarmaco. Un regime di dosaggio alternativo di 285 mg di volanesorsen ogni due settimane produce una $C_{valle,ss}$ di circa 58,0 ng/ml, mentre C_{max} e AUC sono simili rispetto al regime di dosaggio da una volta alla settimana

Distribuzione

In tutte le specie valutate, dopo la somministrazione sottocutanea o endovenosa volanesorsen viene distribuito rapidamente e ampiamente ai tessuti. Il volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}) stimato nei pazienti con FCS è di 330 L. Volanesorsen è fortemente legato alle proteine plasmatiche umane (>98%) e il legame è indipendente dalla concentrazione.

Gli studi *in vitro* mostrano che volanesorsen non è un substrato né un inibitore della glicoproteina P (P-gp), della proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP), dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici (OATP1B1, OATP1B3), della pompa di esportazione dei sali biliari (BSEP), dei trasportatori dei cationi organici (OCT1, OCT2) o dei trasportatori degli anioni organici (OAT1, OAT3).

Biotrasformazione

Volanesorsen non è un substrato per il metabolismo di CYP e viene metabolizzato nei tessuti dalle endonucleasi per formare oligonucleotidi più brevi, che sono quindi substrati per l'ulteriore metabolismo a opera delle esonucleasi. Volanesorsen non modificato è il componente circolante predominante.

Gli studi *in vitro* indicano che volanesorsen non è un inibitore di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4 né un induttore di CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Eliminazione

L'eliminazione coinvolge sia il metabolismo nei tessuti, sia l'escrezione nell'urina. Il recupero urinario del farmaco progenitore era limitato nell'uomo, con <3% della dose sottocutanea somministrata recuperato entro 24 ore dalla somministrazione. Il farmaco progenitore e i metaboliti a catena abbreviata da 5-mer a 7-mer hanno rappresentato rispettivamente circa il 26% e il 55% degli oligonucleotidi recuperati nell'urina. Dopo la somministrazione sottocutanea, l'emivita di eliminazione terminale è di circa 2-5 settimane.

Negli animali, l'eliminazione di volanesorsen era lenta e avveniva principalmente attraverso l'escrezione urinaria, riflettendo una clearance plasmatica rapida principalmente nei tessuti. Nell'urina umana sono stati identificati sia metaboliti di volanesorsen, sia metaboliti oligonucleotidici più brevi (per lo più metaboliti da 7-mer [generati da delezioni in 3' o in 5']).

Linearità/Non linearità

La farmacocinetica a dose singola e multipla di volanesorsen in volontari sani e in pazienti con ipertrigliceridemia ha mostrato che la C_{max} di volanesorsen è proporzionale alla dose in un intervallo di dosaggio compreso tra 100 e 400 mg, mentre l'AUC è leggermente più che proporzionale alla dose nello stesso intervallo di dosaggio. Lo stato stazionario è stato raggiunto circa 3 mesi dopo l'avvio di volanesorsen. Dopo la somministrazione settimanale s.c. con una dose da 200 a 400 mg è stato osservato un accumulo nella C_{valle} (da 7 a 14 volte) e un aumento minimo o nullo in C_{max} o in AUC. Per la dose da 50 a 100 mg è stato osservato un accumulo in AUC e in C_{max} . Considerato che la dose somministrata sarà di 285 mg ogni due settimane, o di 142,5 mg alla settimana, è previsto un leggero aumento in C_{max} o in AUC dopo il dosaggio multiplo nell'impostazione clinica.

Popolazioni particolari

Compromissione renale

L'analisi farmacocinetica di popolazione suggerisce che la compromissione renale lieve e moderata non abbia effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione sistemica di volanesorsen. Non sono disponibili dati nei pazienti con compromissione renale severa.

Compromissione epatica

Non è nota la farmacocinetica di volanesorsen nei pazienti con compromissione epatica.

Età, sesso, peso ed etnia

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, l'età, il peso corporeo, il sesso o l'etnia non hanno effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione a volanesorsen. Sono disponibili dati limitati nei soggetti di età >75 anni.

Formazione di anticorpi anti-volanesorsen che influenzano la farmacocinetica

La formazione di anticorpi leganti volanesorsen sembra aumentare la C_{valle} totale da 2 a 19 volte.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Negli studi a dosi ripetute condotti su scimmie della specie macaco cinomolgo sono state osservate riduzioni nelle conte piastriniche dipendenti dalla dose e dal tempo. La diminuzione era graduale, autoalimentata e non diminuiva fino a livelli avversi. Nello studio da 9 mesi su gruppi trattati farmacologicamente a esposizioni clinicamente rilevanti, in singole scimmie è stata osservata trombocitopenia severa e la stessa situazione è stata osservata negli studi clinici. La diminuzione della conta piastrinica non era acuta ed è scesa sotto 50.000 cellule/ μL . In alcune scimmie, le conte piastriniche sono state ripristinate dopo l'interruzione del trattamento, ma sono diminuite nuovamente sotto 50.000 cellule/ μL dopo il riavvio del trattamento. Riduzioni nelle conte piastriniche sono state osservate anche negli studi a dosi ripetute condotti su roditori. Non è attualmente nota una modalità d'azione per la trombocitopenia osservata.

Negli studi preclinici, i livelli di volanesorsen nel latte erano molto bassi nei topi in allattamento. Le concentrazioni nel latte materno dei topi erano >800 volte inferiori rispetto alle concentrazioni tissutali effettive nel fegato materno. Data la biodisponibilità orale limitata di volanesorsen, è considerato improbabile che tali basse concentrazioni nel latte causino un'esposizione sistemica dovuta all'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Iodossido di sodio (per la regolazione del pH)
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

Il medicinale può essere rimosso dal frigorifero e conservato, nella confezione originale, a temperatura ambiente (sotto +30 °C) per un massimo di 6 settimane. In tale periodo di 6 settimane, a seconda delle necessità può essere tenuto in frigorifero oppure a temperatura ambiente (fino a +30 °C). Eliminare immediatamente questo medicinale se non viene utilizzato entro le 6 settimane successive alla prima estrazione dal frigorifero.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (da +2 °C a +8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita, monodose, in vetro di Tipo I, con tappo in gomma clorobutilica siliconata e ago innestato con protezione, riempita per erogare 1,5 mL di soluzione.

Confezioni con una siringa preriempita o confezioni multiple contenenti 4 (4 confezioni da 1 articolo) siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale deve essere controllato visivamente prima della somministrazione. La soluzione deve essere limpida e da incolore a leggermente gialla. Se la soluzione è torbida o contiene particelle visibili, il contenuto non deve essere iniettato e il medicinale deve essere restituito alla farmacia. Utilizzare ogni siringa preriempita una sola volta, quindi metterla in un contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti per smaltirla secondo le linee guida comunitarie.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
Regus House, Harcourt Centre,
Harcourt Road,
Dublino 2
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1360/001

EU/1/19/1360/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03 maggio 2019

Data del rinnovo più recente: 16 Marzo 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZAZIONE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RPM)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RPM approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio ed in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
 - ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- ### **• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Waylivra in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve approvare il contenuto e il formato del programma formativo, comprese le comunicazioni con i media, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, insieme all'Autorità nazionale competente.

L'obiettivo del programma è fornire informazioni sui rischi di trombocitopenia e sanguinamento; fornire raccomandazioni sul monitoraggio delle piastrine e fornire dettagli sull'algoritmo della frequenza di aggiustamento della dose.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si deve assicurare che in ciascuno Stato membro in cui Waylivra viene commercializzato, tutti gli operatori sanitari, i pazienti e i carer che si prevede prescriveranno, forniranno ed useranno Waylivra abbiano accesso a/abbiano ricevuto il seguente pacchetto informativo:

- Materiale educativo per il medico
- Pacchetto informativo per il paziente

- **Il materiale educativo per il medico** deve contenere:
 - Riassunto delle caratteristiche del prodotto
 - Guida per gli operatori sanitari

- **La guida per gli operatori sanitari** deve contenere i seguenti elementi chiave:
 - Informazioni relative alla trombocitopenia e sanguinamento grave
 - Dettagli della popolazione a più alto rischio di trombocitopenia e sanguinamento (ad es. coloro che pesano meno di 70 kg), e pazienti per i quali Waylivra è controindicato (ed es. pazienti con trombocitopenia cronica o inspiegabile)
 - Raccomandazioni per il monitoraggio delle piastrine comprese le raccomandazioni per il l'aggiustamento del dosaggio, sia prima che durante il trattamento
 - Indicazione di informare i pazienti sulla possibilità di trombocitopenia e di rivolgersi subito a un medico in caso di segni di sanguinamento. Ai pazienti deve essere ricordato di leggere il foglio illustrativo e la guida per paziente/carer
 - Informazioni sul registro della malattia FCS e sullo studio PASS e importanza del contribuire a questi studi

- **Il pacchetto informativo per il paziente** deve contenere:
 - Foglio illustrativo per il paziente
 - Una guida per il paziente/carer

- **La guida per il paziente/carer** deve contenere i seguenti messaggi chiave:
 - Informazioni relative alla trombocitopenia e sanguinamento grave
 - Importanza del monitoraggio dei livelli delle piastrine
 - Possibile bisogno di aggiustamenti della dose o pause del trattamento in base ai risultati del test piastrinico
 - Necessità di essere consapevoli e allerta dei segni di trombocitopenia e dell'importanza di ottenere assistenza immediata da parte di un operatore sanitario
 - Informazioni sul registro della malattia FCS e sullo studio PASS e incoraggiamento a partecipare a questi studi
 - Segnalazione di qualsiasi reazione avversa al farmaco all'operatore sanitario

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZAZIONE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 7, del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): il richiedente deve svolgere e presentare i risultati di uno studio basato su un Registro per valutare la sicurezza di Waylivra per quanto riguarda la trombocitopenia e il sanguinamento (compresi il tasso di incidenza, la gravità e gli esiti) nei pazienti con FCS in base alla raccomandazione di dose e all'algoritmo della dose, e studiare l'aderenza al monitoraggio delle piastrine e ai requisiti di aggiustamento della dose. Il richiedente si assicurerà che venga svolto il follow-up a lungo termine dei pazienti nel Registro.	Terzo trimestre 2026

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO – CONFEZIONE SINGOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Waylivra 285 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
volanesorsen

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL contiene 200 mg di volanesorsen sodico, pari a 190 mg di volanesorsen.
Ogni siringa preriempita monodose contiene 285 mg di volanesorsen in 1,5 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico e idrossido di sodio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 siringa preriempita

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare. Può essere conservato a temperatura ambiente per un massimo di 6 settimane.

Data della prima estrazione dal frigorifero:

Tenere la siringa nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
Regus House, Harcourt Centre,
Harcourt Road,
Dublino 2
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Waylivra

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO – CONFEZIONE MULTIPLA CON RIQUADRO BLU****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Waylivra 285 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
volanesorsen

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL contiene 200 mg di volanesorsen sodico, pari a 190 mg di volanesorsen.
Ogni siringa preriempita monodose contiene 285 mg di volanesorsen in 1,5 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico e idrossido di sodio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita
Confezione multipla: 4 (4 confezioni da 1 articolo) siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Monouso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare. Può essere conservato a temperatura ambiente per un massimo di 6 settimane.
Tenere la siringa nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
Regus House, Harcourt Centre,
Harcourt Road,
Dublino 2
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Waylivra

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO INTERNO – CONFEZIONE MULTIPLA SENZA RIQUADRO BLU****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Waylivra 285 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
volanesorsen

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL contiene 200 mg di volanesorsen sodico, pari a 190 mg di volanesorsen.
Ogni siringa preriempita monodose contiene 285 mg di volanesorsen in 1,5 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico e idrossido di sodio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita
1 siringa preriempita. Componente di una confezione multipla, non può essere venduta separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Monouso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare. Può essere conservato a temperatura ambiente per un massimo di 6 settimane.

Data della prima estrazione dal frigorifero:

Tenere la siringa nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
Regus House, Harcourt Centre,
Harcourt Road,
Dublino 2
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Waylivra

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Waylivra 285 mg iniettabile
volanesorsen
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1,5 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Waylivra 285 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita volanesorsen

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Waylivra e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Waylivra
3. Come usare Waylivra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Waylivra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Waylivra e a cosa serve

Waylivra contiene il principio attivo volanesorsen, che contribuisce a trattare una condizione chiamata sindrome da chilomicronemia familiare (FCS). La FCS è una malattia genetica che produce livelli ematici alti in modo anomalo di grassi chiamati trigliceridi. Questo può causare infiammazione del pancreas, accompagnata da forte dolore. Insieme a una dieta controllata a basso contenuto lipidico, Waylivra contribuisce a ridurre i livelli di trigliceridi nel sangue.

Waylivra può essere somministrato dopo che lei ha già ricevuto altri medicinali usati per abbassare i livelli di trigliceridi nel sangue senza aver ottenuto un effetto adeguato.

Waylivra le verrà somministrato solo se i test genetici hanno confermato la presenza di FCS e il suo rischio di pancreatite è considerato molto elevato.

Durante il trattamento con Waylivra deve proseguire la dieta a bassissimo contenuto lipidico che il medico le ha prescritto.

Questo medicinale è destinato a pazienti di età pari o superiore ai 18 anni.

2. Cosa deve sapere prima di usare Waylivra

Non usi Waylivra:

- se allergico a volanesorsen o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha una condizione chiamata trombocitopenia, cioè un numero molto basso di piastrine nel sangue (meno di $140 \times 10^9/L$). Potrebbe rendersene conto se ha una lesione che causa sanguinamento e ci vuole molto tempo perché questo si fermi (più di 5-6 minuti per un graffio

cutaneo). Il medico la sottoporrà a test prima di iniziare il trattamento con questo medicinale. Fino a questo momento, potrebbe non sapere di avere questa condizione, o cosa potrebbe averla causata.

Se una qualsiasi delle condizioni sopra riportate la riguarda o in caso di dubbi, consulti il medico, l'infermiere o il farmacista prima di usare Waylivra.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Waylivra se ha oppure ha avuto uno qualsiasi dei seguenti problemi medici:

- Livelli di trigliceridi molto elevati non dovuti alla FCS.
- Basso numero di piastrine, un tipo di cellula del sangue che si raggruppa per facilitarne la coagulazione (trombocitopenia); prima che inizi a usare questo medicinale, il medico eseguirà un esame del sangue per controllare il numero di piastrine.
- Eventuali problemi epatici o renali.

Analisi del sangue

Il medico eseguirà un esame del sangue prima che inizi a usare questo medicinale per controllare il numero di piastrine, quindi ripeterà l'esame a intervalli regolari per controllare i livelli piastrinici dopo che ha iniziato a usare Waylivra.

Consulti immediatamente il medico se ha segni di bassi livelli piastrinici, come sanguinamento insolito o prolungato, comparsa di macchie rosse sulla cute (chiamate petecchie), lividi inspiegabili, sanguinamento inarrestabile, o epistassi, oppure se sperimenta rigidità del collo o cefalea grave.

Il medico può anche prescriverle un esame del sangue ogni 3 mesi per verificare la presenza di segni di danni epatici. Consulti immediatamente il medico se riscontra segni di danni epatici, come ingiallimento cutaneo e dei bulbi oculari, dolore o gonfiore addominale, sensazione o stato di malessere, stato confusionale o sensazione generale di malessere.

Se necessario il medico potrebbe cambiare la frequenza con cui usa questo medicinale o interromperlo per un certo periodo. Potrebbe essere necessario consultare un medico specializzato in malattie del sangue per determinare se è necessario continuare il trattamento con Waylivra o meno.

Esami dell'urina

Il medico può eseguire un esame dell'urina e/o del sangue ogni 3 mesi per verificare la presenza di segni di danni renali. Consulti immediatamente il medico se manifesta segni di danni renali, come gonfiore delle caviglie, gambe e piedi, produzione di minor quantità di urina rispetto al solito, respiro corto, sensazione di malessere, stato confusionale o sensazione di stanchezza o sonnolenza.

Dieta

Prima di iniziare questo medicinale, deve seguire una dieta concepita per contribuire a ridurre i livelli di trigliceridi nel sangue.

Durante l'uso di Waylivra è importante che mantenga questa dieta per ridurre i trigliceridi.

Bambini e adolescenti

Non usi Waylivra se ha meno di 18 anni. Waylivra non è stato studiato nei pazienti con meno di 18 anni.

Altri medicinali e Waylivra

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. È importante informare il medico se è già in trattamento con uno dei seguenti:

- Medicinali per prevenire la coagulazione del sangue, ad es. acido acetilsalicilico, dipiridamolo o warfarin.
- Altri medicinali che possono modificare la coagulazione del sangue, inclusi farmaci antinfiammatori non steroidei come l'ibuprofene, medicinali usati per prevenire attacchi

cardiaci e ictus come clopidogrel, ticagrelor e prasugrel, antibiotici come la penicillina, medicinali come la ranitidina (usati per ridurre l'acidità gastrica) e il chinino (usato per curare la malaria).

- Medicinali che possono causare problemi epatici, come il paracetamolo.

Waylivra con alcol

Non è noto l'effetto dell'assunzione di Waylivra assieme all'alcol. Si raccomanda di evitare l'alcol durante il trattamento con questo medicinale a causa del rischio di problemi al fegato.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale. È preferibile evitare l'uso di Waylivra durante la gravidanza.

Non è noto se Waylivra passi nel latte materno. Si raccomanda di discutere con il medico l'allattamento con latte materno per vedere cosa è meglio per lei e il bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Waylivra influenzi la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose; vale a dire che è fondamentalmente "privo di sodio".

3. Come usare Waylivra

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Prima che le venga somministrato questo medicinale, saranno escluse dal medico altre cause di alti livelli di trigliceridi, come il diabete o problemi della tiroide.

Il medico le dirà quanto spesso deve assumere questo medicinale. A seconda dei risultati delle analisi del sangue e dell'urina o in seguito alla comparsa di effetti indesiderati, il medico potrebbe cambiare la frequenza con cui usa questo medicinale o interromperlo per un certo periodo o in modo permanente.

Lei o chi si prende cura di lei riceverà istruzioni su come utilizzare Waylivra seguendo le indicazioni riportate in questo foglio. Waylivra deve essere iniettato sotto la cute come mostrato dal medico, dall'infermiere o dal farmacista e lei deve assicurarsi di iniettare tutto il liquido contenuto nella siringa. Ogni siringa preimpilata monouso di questo medicinale fornisce una dose di 285 mg in 1,5 mL.

Prima di usare questo medicinale, è importante che legga, comprenda e segua attentamente le istruzioni per l'uso.

Le istruzioni per l'uso sono fornite al termine di questo foglio.

Se usa più Waylivra di quanto deve

Se inietta una quantità eccessiva di Waylivra, contatti il medico o il farmacista o raggiunga immediatamente il pronto soccorso di un ospedale, anche se non ha sintomi.

Se dimentica di usare Waylivra

Se dimentica una dose, si rivolga al medico per chiedere quando prendere la dose successiva. Se viene saltata una dose e si nota entro 48 h, si deve somministrare la dose mancata il prima possibile. Se non è stato notato entro 48 ore, la dose mancata deve essere saltata e deve essere somministrata l'iniezione successiva prevista. Non iniettare più di una dose in 2 giorni.

Se interrompe il trattamento con Waylivra

Non interrompa l'uso di Waylivra a meno che non abbia discusso con il medico l'interruzione del medicinale.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati seri

Se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati informi immediatamente il medico:

- Sintomi che possono indicare basse conte piastriniche nel sangue (le piastrine sono cellule importanti per la coagulazione del sangue). Consulti immediatamente il medico se ha segni di bassi livelli piastrinici, come sanguinamento insolito o prolungato, comparsa di macchie rosse sulla cute (chiamate petecchie), lividi inspiegabili, sanguinamento inarrestabile, o epistassi, oppure se sperimenta rigidità del collo o cefalea grave.

Altri effetti indesiderati

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- Reazioni nel sito di iniezione (dolore, arrossamento, calore, secchezza, gonfiore, prurito, formicolio, indurimento, pustole, lividi, sanguinamento, intorpidimento, cambiamento di colore o sensazione di bruciore nel sito di iniezione). È possibile ridurre la probabilità di avere una reazione nel sito di iniezione se aspetta che Waylivra raggiunga la temperatura ambiente prima dell'iniezione, e applicando ghiaccio sul sito di iniezione dopo l'iniezione stessa.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Le analisi del sangue mostrano livelli insolitamente alti o bassi di leucociti nel sangue
- Comparsa facile o eccessiva di lividi, o formazione di lividi senza causa evidente
- Sanguinamento sottocutaneo che appare come eruzione cutanea, sanguinamento dalle gengive o dalla bocca, sangue nelle urine o nelle feci, epistassi o ciclo mestruale insolitamente forte
- Una reazione allergica, i cui sintomi includono eruzione cutanea, rigidità articolare o febbre
- Presenza di sangue o proteine nell'urina
- Alterazioni nei risultati di alcuni esami del sangue, tra cui:
 - o aumento nel livello di alcuni componenti nel sangue come creatinina, urea, transaminasi, enzimi epatici
 - o aumento nel tempo di coagulazione del sangue
 - o calo dei livelli di emoglobina nel sangue
 - o calo della velocità di passaggio del sangue attraverso i reni
- Diabete, i cui sintomi includono aumento della sete, frequente bisogno di urinare (in particolare di notte), fame estrema, stanchezza grave e perdita di peso inspiegabile
- Difficoltà a dormire
- Cefalee, intorpidimento, formicolio o sensazione di sentirsi pungere, sensazione di svenimento o svenimento vero e proprio, vertigine o tremori
- Disturbi visivi, come luci lampeggianti o breve cecità temporanea in un occhio, sanguinamento sotto la superficie dell'occhio o visione offuscata
- Ipertensione
- Vampate di calore, aumento della sudorazione, sudorazioni notturne, brividi, sensazione di caldo, dolore, malattia simil-influenzale o sensazione generale di malessere
- Tosse, difficoltà respiratoria, naso chiuso, tumefazione della gola, respiro sibilante o affannoso
- Sensazione di malessere o malessere vero e proprio, secchezza delle fauci, diarrea, gonfiore del collo, del viso o delle gengive, dolore o gonfiore dello stomaco, indigestione

- Arrossamento cutaneo, eruzione cutanea, pustole, ispessimento, formazione di cicatrici, o prurito della cute, noto come "orticaria"
- Dolore muscolare, dolore delle mani o dei piedi, dolore o rigidità delle articolazioni, dolore dorsale, dolore del collo, dolore mandibolare, spasmi muscolari o dolore in altre parti corporee
- Stanchezza (affaticamento) grave, debolezza o mancanza di energia, ritenzione di fluidi, dolore toracico non correlato al cuore

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Waylivra

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della scatola e della siringa dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (da +2 °C a +8 °C).

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Waylivra può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 30° C) nella confezione originale per un massimo di 6 settimane dopo l'estrazione dal frigorifero. Durante questo periodo il medicinale può essere conservato a temperatura ambiente o rimesso in frigorifero, se necessario. Registrare nello spazio indicato sull'imballaggio esterno la data della prima estrazione della confezione dal frigorifero. Il medicinale deve essere scartato, se non viene usato entro 6 settimane dalla prima estrazione dal frigorifero. Se la data di scadenza sull'etichetta della siringa viene superata durante il periodo di 6 settimane a temperatura ambiente, la siringa non deve essere utilizzata e deve essere smaltita.

Non usi questo medicinale se la soluzione è torbida o contiene particelle; deve essere limpida, da incolore a leggermente gialla.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Waylivra

- Il principio attivo è volanesorsen. Ogni siringa preriempita monodose contiene 285 mg di volanesorsen in 1,5 mL di soluzione.
- Gli altri componenti sono acqua per preparazioni iniettabili, idrossido di sodio e acido cloridrico (per regolare il livello di acidità, vedere paragrafo 2 alla voce "Sodio").

Descrizione dell'aspetto di Waylivra e contenuto della confezione

Waylivra viene fornito in una confezione come siringa monodose, con ago e relativo cappuccio, preriempita con una soluzione limpida, da incolore a color giallo pallido. È riempita per somministrare 1,5 mL di soluzione dopo la completa pressione dello stantuffo della siringa.

È disponibile sia come scatola contenente 1 siringa preriempita, sia come confezione multipla da 4 siringhe preriempite (4 confezioni di scatole da 1 confezione).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
Regus House, Harcourt Centre,
Harcourt Road,
Dublino 2
Irlanda

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

<Questo medicinale è stato autorizzato con procedura “subordinata a condizioni”. Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

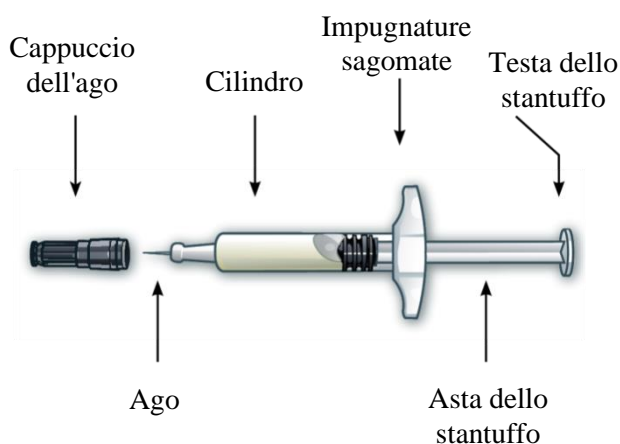
L’Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

Istruzioni per l'uso

Waylivra è un'iniezione somministrata sotto la cute con una siringa preriempita, monouso, da usare una volta sola.

Non utilizzi Waylivra finché non ha una comprensione completa della procedura descritta di seguito. Se ha qualsiasi dubbio su come usare Waylivra, si rivolga al medico o al farmacista.

Componenti della siringa preriempita



Preparazione per l'iniezione

1. Lavarsi le mani e mettere insieme i materiali di consumo

Si lavi accuratamente le mani con sapone (per almeno 3 minuti) e le asciughi bene. Collochi i seguenti oggetti su una superficie piana e pulita in un'area ben illuminata (Figura A).

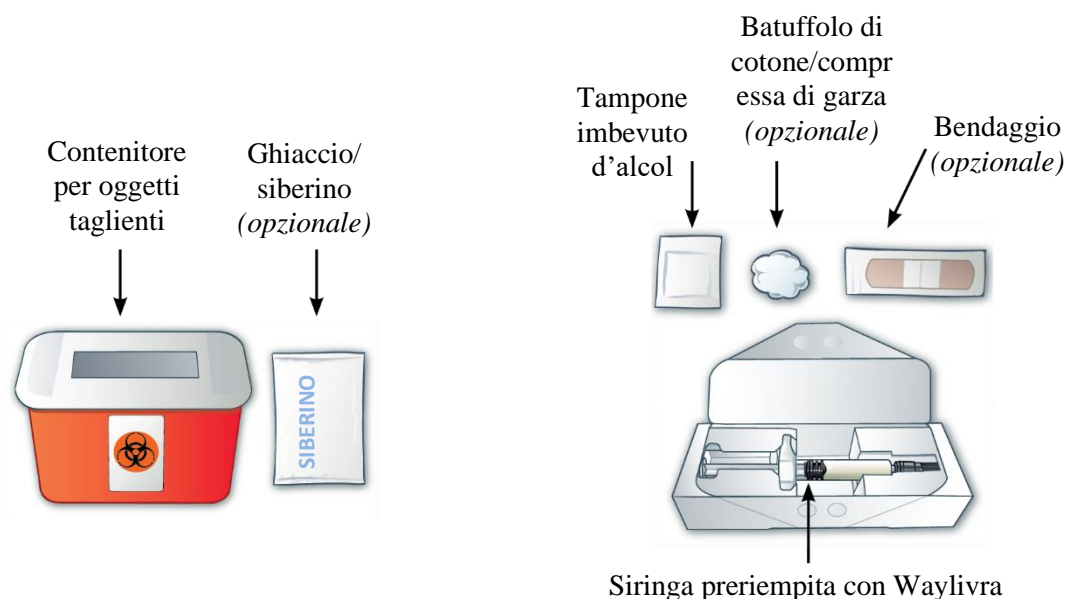


Figura A

2. Lasciare che l'iniezione raggiunga la temperatura ambiente

Se la siringa era in frigorifero, lasci che la siringa preriempita raggiunga la temperatura ambiente rimuovendola dal frigorifero almeno 30 minuti prima dell'iniezione.

L'iniezione con un liquido freddo può causare reazioni nel sito di iniezione come dolore, arrossamento o gonfiore.

Non scaldi la siringa in alcun altro modo, ad esempio mediante microonde o acqua calda.



Figura B

3. Controllare la data di scadenza

Controlli la data di scadenza sull'imballaggio.

La data di scadenza sulla confezione si riferisce al periodo di validità del prodotto refrigerato.

Registri nello spazio indicato sull'imballaggio esterno la data della prima estrazione della confezione dal frigorifero.

Non usi Waylivra se la data di scadenza è superata o se è stato conservato per più di 6 settimane a temperatura ambiente. Chiami il medico o il farmacista per ottenere una nuova fornitura.

4. Rimuovere la siringa e controllare il medicinale

Apra l'imballaggio e rimuova la siringa afferrandola per il cilindro (Figura C).

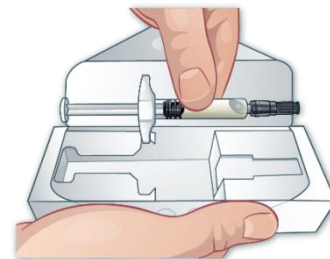


Figura C

Osservi il liquido nella siringa. Il medicinale deve essere da limpida a leggermente giallo. È normale vedere una grossa bolla d'aria (Figura D).

Non tenti di rimuovere la bolla d'aria prima dell'iniezione. Iniettare la soluzione con la bolla d'aria non è pericoloso.

Non usi la siringa preriempita se il liquido è torbido o presenta particelle galleggianti.

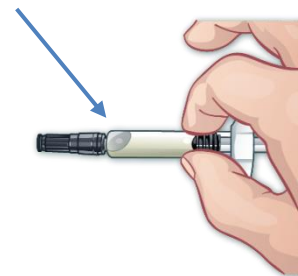


Figura D

5. Scegliere un sito di iniezione

In caso di autoiniezione:

Stomaco: area dello stomaco come mostrato, ad eccezione di circa 5 centimetri intorno all'ombelico.

Cosce: area anteriore e centrale come mostrato (Figura E).

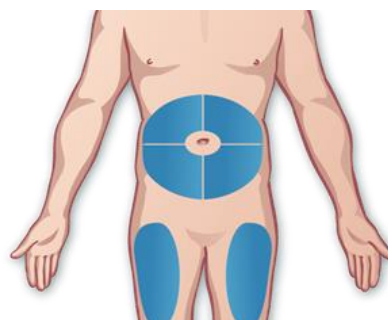


Figura E

Se la somministrazione viene effettuata da altri, ad esempio un assistente familiare, in aggiunta ai siti di cui sopra:

Braccia: area posteriore superiore come mostrato (Figura F).

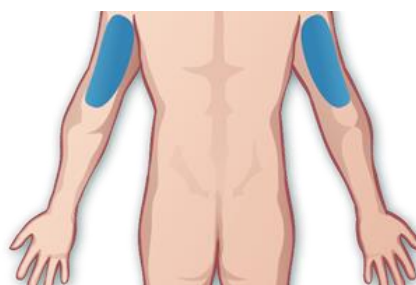


Figura F

Per tutte le iniezioni:

Alterni il sito d'iniezione a ogni iniezione.

Non inietti in corrispondenza del girovita dove gli abiti potrebbero strofinare o premere il sito d'iniezione.

Non inietti in corrispondenza di tatuaggi, nei, cicatrici, voglie, lividi, eruzioni cutanee o aree con cute sensibile, arrossata, indurita, lesionata, ustionata o infiammata.

Si rivolga all'operatore sanitario in caso di dubbi sulla sede per l'iniezione.

Iniezione

6. Preparazione del sito di iniezione

Pulisca il sito di iniezione prescelto con un tampone imbevuto di alcool (Figura G).

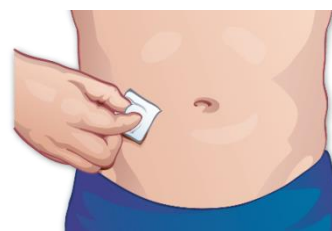


Figura G

7. Rimozione del cappuccio dell'ago

Rimuova il cappuccio dell'ago tenendo il cilindro della siringa con l'ago rivolto lontano da sé e tirando di scatto il cappuccio (Figura H).

È possibile che si noti una goccia di liquido sulla punta dell'ago. Questo è normale.

Non afferrì l'asta o la testa dello stantuffo mentre rimuove il cappuccio dell'ago.

Non usi la siringa preriempita se l'ago appare danneggiato.

Non usi la siringa preriempita se dovesse cadere quando il cappuccio dell'ago è stato rimosso.

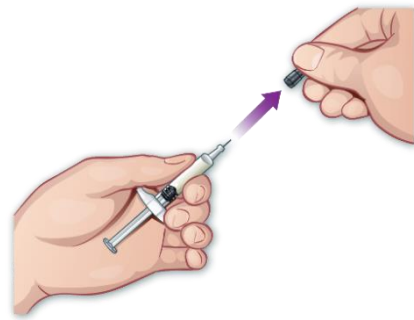


Figura H

8. Pizzicare la cute

Usando la mano libera, pizzichi la cute attorno al sito di iniezione (Figura I).



Figura I

9. Inserimento dell'ago

Inserisca l'ago nel sito di iniezione con un movimento rapido e fermo, senza toccare la testa dello stantuffo. L'ago deve essere inserito con un angolo di 45 gradi rispetto alla superficie cutanea (Figura J).



Figura J

10. Iniezione di Waylivra

Inietti il liquido tenendo la siringa con il pollice sullo stantuffo e **spinga lentamente** quest'ultimo fino in fondo, finché la siringa non è completamente vuota (Figure K e L).

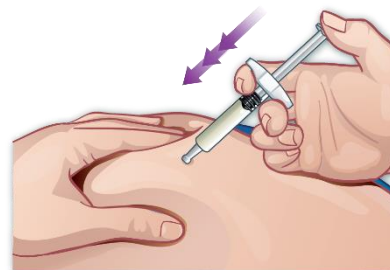


Figura K



Figura L

11. Rimozione dell'ago

Rimuova l'ago dal sito di iniezione tirandolo via con la stessa angolazione con cui è stato inserito (Figura M).

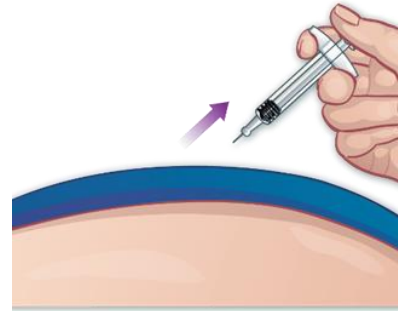


Figura M

Dopo l'iniezione

12. Smaltire la siringa utilizzata in un contenitore per oggetti taglienti

Immediatamente dopo l'iniezione, smaltisca la siringa usata come indicato dall'operatore sanitario, generalmente in un contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti (Figura N) seguendo questi passaggi.

Getti via il cappuccio dell'ago dopo l'iniezione.

Non rimetta il cappuccio sulla siringa.

In mancanza di un contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti, è possibile utilizzare un contenitore per i rifiuti domestici che sia:

- Realizzato in plastica resistente,
- Chiudibile con coperchio a tenuta stagna, resistente alle forature, progettato in modo che gli oggetti taglienti non possano uscire,
- In posizione verticale e stabile durante l'uso,
- Resistente alle perdite,
- Correttamente etichettato per avvertire della presenza di rifiuti pericolosi all'interno del contenitore.

Quando il contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti è quasi pieno, segua le linee guida comunitarie per il corretto smaltimento del contenitore per oggetti taglienti. Tenga conto che potrebbero esserci speciali leggi locali sullo smaltimento di aghi e siringhe usati. Chieda al farmacista o consulti il sito Web (ove disponibile) del Ministero della salute per ulteriori dettagli sullo



Figura N

smaltimento degli oggetti taglienti nel suo paese di residenza.

Non smaltisca nei rifiuti domestici il contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti usato.

Non ricicli il contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti usato.

Tenga sempre il contenitore per oggetti taglienti lontano dai bambini e dagli animali da compagnia.

13. Trattamento del sito di iniezione

Se vede sangue nel sito di iniezione, prema leggermente il sito con un batuffolo di cotone sterile o utilizzi garza e benda, se necessario (Figura O).

Non strofini il sito dopo l'iniezione.



Figura O

È inoltre possibile applicare ghiaccio sul sito di iniezione per ridurre dolore, arrossamento o disagio (Figura P).



Figura P

Conservazione

Informazioni sulla conservazione

Quando riceve per la prima volta le siringhe preriempite di Waylivra le conservi nella loro confezione in frigorifero (da +2 °C a +8 °C).

Waylivra può essere conservato a temperatura ambiente (da +8 °C a +30 °C), nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce, per un massimo di 6 settimane. Durante questo periodo di 6 settimane, il medicinale può essere conservato a temperatura ambiente o rimesso in frigorifero.

Non congeli la siringa preriempita di Waylivra.

Non estraiga dalla confezione o rimuova il cappuccio dell'ago finché non è pronto per l'iniezione.

Smaltisca immediatamente il medicinale se non viene utilizzato entro le 6 settimane successive alla prima estrazione dal frigorifero. In caso di dubbi, faccia riferimento alla data che ha scritto sull'imballaggio.