

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Waylivra 285 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename mililitre yra 200 mg volanesorseno natrio druskos, tai atitinka 190 mg volanesorseno.

Kiekviename vienadoziame užpildytame švirkšte yra 285 mg volanesorseno 1,5 ml tirpalo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus, bespalvis arba gelsvas tirpalas, kurio pH yra maždaug 8 ir osmolialškumas 363-485 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Waylivra skirtas papildyti dietą, gydant suaugusius pacientus, sergančius genetiškai patvirtintu šeiminės chilomikronemijos sindromu (ŠCS) ir turinčius didelę pankreatito riziką, kuriems dietos ir trigliceridų koncentraciją mažinančio gydymo poveikis yra nepakankamas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Gydymą turi pradėti ir toliau stebėti gydytojas, turintis ŠCS sergančių pacientų gydymo patirties. Prieš pradėdamas gydyti Waylivra, reikia atmesti arba atkreipti reikiamą dėmesį į antrines hipertrigliceridemijos priežastis (pvz., nekontroliuojamą cukrinį diabetą, hipotirozę).

Rekomenduojama pradinė dozė yra 285 mg / 1,5 ml, kurią reikia leisti po oda kartą per savaitę ir vartoti 3 mėnesius. Po 3 mėnesių dozavimo dažnumą reikia sumažinti iki 285 mg kas 2 savaites.

Vis dėlto pacientams, kuriems, 3 mėnesius pavartojus po 285 mg volanesorseno kas savaitę, trigliceridų koncentracija serume sumažėja <25 % arba trigliceridų koncentracijos serume nepavyksta sumažinti iki mažesnės kaip 22,6 mmol/l, gydymą reikia nutraukti.

Jei po 6 mėnesius trukusio gydymo volanesorsenu, vadovaujančio patyrusio specialisto vertinimu, sprendžiant pagal serumo trigliceridų koncentracijos mažėjimą, poveikis yra nepakankamas, reikia apsvaistyti, ar nevertėtų padidinti dozavimo dažnumo iki 285 mg kas savaitę su sąlyga, kad trombocitų kiekis yra normalus. Jei dažnesnis dozavimas po 285 mg kas savaitę reikšmingai papildomai nesumažina trigliceridų koncentracijos, po 9 mėnesių dozavimo dažnumą pacientams reikia vėl palaipsniui sumažinti iki 285 mg kas 2 savaites.

Pacientams reikia nurodyti, kad injekciją leistūsi tą pačią savaitės dieną, laikydamiesi mediciniškai nustatyto vartojimo dažnumo.

Pacientui reikia pasakyti, kad pamiršus susileisti dozę ir tai prisiminus per 48 valandas, reikia kuo greičiau ją susileisti. Neprisiminus per 48 valandas, pamirštą dozę reikia praleisti ir kitą injekciją susileisti pagal numatytą planą.

Trombocitų kiekio stebėjimas ir dozės koregavimas

Prieš pradėdant gydymą, reikia iširti trombocitų kiekį. Jei trombocitų kiekis yra mažesnis kaip $140 \times 10^9/l$, maždaug po savaitės reikia vėl atlikti tyrimą ir pakartotinai nustatyti šį rodiklį. Jei tiriant antrą kartą trombocitų kiekis išlieka mažesnis kaip $140 \times 10^9/l$, negalima pradėti vartoti Waylivra (žr. 4.3 skyrių).

Pradėjus gydymą, reikia stebėti pacientų trombocitų kiekį, tiriant jį ne rečiau kaip kas dvi savaites, atsižvelgiant į jau nustatytą trombocitų kiekį.

Gydymą ir stebėjimą reikia koreguoti pagal laboratorinių rodiklių vertes, kaip nurodyta 1 lentelėje.

Kai pacientui, kuriam dėl sunkios trombocitopenijos teko praleisti dozę arba nutraukti gydymą, vėl nustatomas $\geq 100 \times 10^9/l$ trombocitų kiekis, reikia kruopščiai apsvarstyti gydymo atnaujinimo naudą ir riziką. Prieš atnaujinant gydymą pacientams, kuriems teko jį nutraukti, reikia pasikonsultuoti su hematologu.

1 lentelė. Gydymo Waylivra stebėjimas ir rekomendacijos

Trombocitų kiekis ($\times 10^9/l$)	Dozė (285 mg užpildytas švirkštas)	Stebėjimo dažnumas
Normalus (≥ 140)	Pradinė dozė: kas savaitę Po 3 mėnesių: kas 2 savaites	Kas 2 savaites
100-139	Kas 2 savaites	Kas savaitę
75-99	Padarykite ne mažesnę kaip 4 savaitių pertrauką ir, kai trombocitų skaičius bus $\geq 100 \times 10^9/l$, atnaujinkite gydymą	Kas savaitę
50-74 ^a	Padarykite ne mažesnę kaip 4 savaitių pertrauką ir, kai trombocitų skaičius bus $\geq 100 \times 10^9/l$, atnaujinkite gydymą	Kas 2-3 dienas
Mažesnis kaip 50 ^{a, b}	Nutraukite gydymą. Rekomenduojami gliukokortikosteroidai.	Kasdien

^a Rekomendacijas dėl prieštrombocitinių vaistinių preparatų/ nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU)/ antikoagulantų vartojimo žr. 4.4 skyriuje.

^b Reikia pasikonsultuoti su hematologu, kad būtų iš naujo įvertintas galimo tolesnio gydymo volanesorsenu naudos ir rizikos santykis.

Ypatingos populiacijos

Senyvų pacientų populiacija

Senyviems pacientams pradinės dozės koreguoti nereikia. 65 metų ir vyresniems pacientams klinikinių duomenų nepakanka (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas nenustatyti, ir šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Šis vaistinis preparatas neištirtas pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi. Šio vaistinio preparato nemetabolizuoja citochromo P450 fermentų sistema kepenyse, todėl nesitikima, kad pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, reikėtų koreguoti dozę.

Vaikų populiacija

Šio vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų, dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Šis vaistinis preparatas skirtas tik leisti po oda. Negalima leisti į raumenis ar į veną.

Kiekvienas užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojant Waylivra reikia apžiūrėti. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis arba gelsvas. Jei tirpalas yra drumstas arba jame yra matomų dalelių, jo leisti negalima, ir vaistinį preparatą reikia grąžinti į vaistinę.

Pacientas arba slaugytojas pirmąją injekciją turi su(si)leisti stebint ir vadovaujant tinkamą kvalifikaciją turinčiam sveikatos priežiūros specialistui. Pacientai ir (arba) slaugytojai turi būti išmokyti su(si)leisti šį vaistinį preparatą, kaip nurodyta paciento informaciniame lapelyje.

Prieš leidžiant injekciją, reikia palaukti, kol užpildytas švirkštas sušils iki kambario temperatūros. Jį reikia išimti iš šaldytuvo (2 °C – 8 °C) likus ne mažiau kaip 30 minučių iki vartojimo. Negalima taikyti kitų šildymo metodų. Normalu, jei matote didelį oro burbuliuką. Negalima bandyti pašalinti šio oro burbuliuko.

Svarbu keisti injekcijos vietą. Injekcijos vietos gali būti pilvas, viršutinės šlaunų dalys arba išorinis žasto paviršius. Jei leidžiama į žastą, injekciją turi atlikti kitas asmuo. Reikia vengti leisti į juosmens sritį ir kitas vietas, kurias gali spausti ar trinti drabužiai. Vaistinio preparato negalima leisti į tatuiruotes, apgamus, kraujosruvas, išbėrimų sritis arba vietas, kuriose oda yra jautri, paraudusi, sukietėjusi, sumušta, pažeista, nudegusi arba apimta uždegimo.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Lėtinė arba nepaaiškinaama trombocitopenija. Gydyti negalima pradėti pacientams, kuriems yra trombocitopenija (trombocitų kiekis $<140 \times 10^9/l$).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Trombocitopenija

ŠCS sergantiems pacientams Waylivra labai dažnai susijęs su sumažėjusiu trombocitų kiekiu, kuris gali lemti trombocitopeniją (žr. 4.8 skyrių). Mažesnio kūno svorio (iki 70 kg) pacientai, gydomi šiuo vaistiniu preparatu, gali būti labiau linkę į trombocitopeniją. Šiuo vaistiniu preparatu gydomus ŠCS sergančius pacientus svarbu atidžiai stebėti, ar jiems nepasireiškia trombocitopenija (žr. 4.2 skyrių). Rekomendacijos, kaip koreguoti stebėjimo dažnumą ir dozavimą, pateiktos 1 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).

Jei trombocitų kiekis $<75 \times 10^9/l$, reikia apsvastyti, ar nevertėtų nutraukti prieštrombocitinių vaistinių preparatų, NVNU ir (arba) antikoagulantų vartojimo. Jei trombocitų kiekis $<50 \times 10^9/l$, gydymą šiais vaistiniais preparatais būtina nutraukti (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams reikia nurodyti, kad nedelsdami praneštų savo gydytojui, jeigu pastebėtų bet kokių kraujavimo požymių; tai gali būti petechijos, savaime atsirandančios poodinės kraujosruvos,

kraujavimas po akių junginėmis arba kitoks neįprastas kraujavimas (įskaitant kraujavimą iš nosies, kraujavimą iš dantenu, kraują išmatose arba neįprastai gausias menstruacijas), sprando rigidiškumas, netipinis stiprus galvos skausmas arba bet koks ilgai trunkantis kraujavimas.

Mažo tankio lipoproteinų – cholesterolio (MTL-C) koncentracija

Gydant Waylivra, MTL-C koncentracija gali padidėti, bet paprastai ji išlieka normos ribose.

Toksinis poveikis inkstams

Pavartojus volanesorseno ir kitų į veną arba po oda leidžiamų priešsprasminių oligonukleotidų, buvo nustatytas toksinis poveikis inkstams. Kas ketvirtį rekomenduojama atlikti rutininius šlapimo tyrimus su testine juoste, siekiant nustatyti, ar nepasireiškia nefrotoksinis poveikis. Jei tyrimo rezultatai teigiami, reikia paskirti išsamesnius inkstų funkcijos tyrimus, įskaitant serumo kreatinino nustatymą ir 24 valandų šlapimo surinkimą, kad būtų galima apskaičiuoti proteinurijos rodiklį ir įvertinti kreatinino klirensą. Jei nustatoma ≥ 500 mg/24 val. proteinurija arba $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 μ mol/l) kreatinino koncentracija serume, o tai yra viršutinę normos ribą (VNR) viršijantys rodikliai, arba pagal CKD-EPI formulę apskaičiuotas kreatinino klirensas yra ≤ 30 ml/min./1,73 m², gydymą reikia nutraukti. Gydymą reikia nutraukti ir tais atvejais, kai pasireiškia klinikiniai inkstų funkcijos sutrikimo simptomai arba požymiai ir dar nėra atlikti pirmiau nurodyti būklės vertinimo tyrimai.

Toksinis poveikis kepenims

Pavartojus kitų po oda arba į veną leidžiamų priešsprasminių oligonukleotidų, buvo nustatytas kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas. Kas ketvirtį reikia ištirti kepenų fermentų aktyvumą serume ir bilirubino koncentraciją, kad būtų įvertinta, ar nepasireiškia toksinis poveikis kepenims. Jei bent vieną kartą nustatomas ALT arba AST aktyvumo padidėjimas, kuris siekia >8 x VNR, arba ≥ 2 savaites išlieka ALT arba AST aktyvumo padidėjimas, kuris siekia >5 x VNR, arba nustatomas ne toks ženklaus ALT arba AST aktyvumo padidėjimas, susijęs su >2 x VNR siekiančiu bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimu arba $>1,5$ TNS, gydymą reikia nutraukti. Gydymą reikia nutraukti ir tais atvejais, kai pasireiškia klinikiniai kepenų funkcijos sutrikimo arba hepatito simptomai arba požymiai.

Imunogeniškumas ir uždegimas

Nėra įrodymų, kad antikūnų prieš vaistą nustatymas būtų susijęs su saugumo savybių arba klinikinio poveikio pokyčiais. Jei įtariate, kad atsirado antikūnų prieš vaistą, turinčių kliniškai reikšmingą poveikį, kreipkitės į registruotoją, kad aptartumėte antikūnų tyrimus.

Uždegimo procesą reikia vertinti, kas ketvirtį nustatant eritrocitų nusėdimo greitį (ENG).

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato 285 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Klinikinių vaistų sąveikos tyrimų neatlikta.

Kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos tarp volanesorseno ir citochromo P450 (CYP) fermentų substratų, induktorių arba inhibitorių, bei vaisto nešiklių nesitikima. Nežinoma, ar dėl volanesorseno poveikio sumažėjusi trigliceridų koncentracija ir dėl to galimai susilpnėję uždegiminiai procesai lemia normalios CYP fermentų ekspresijos atkūrimą.

Klinikinių tyrimų metu šį vaistinį preparatą derinant su fibratais ir žuvų taukais, tai nepaveikė vaistinio preparato farmakodinamikos ar farmakokinetikos. Vykdydamas klinikinę programą, nebuvo pranešta apie jokių nepageidaujamų reiškinių, susijusių su vaistų tarpusavio sąveika, vis dėlto šiems pastebėjimams pagrįsti nepakanka duomenų.

Poveikis, šį vaistinį preparatą vartojant kartu su alkoholiu arba vaistiniais preparatais, kurie žinomi kaip galintys toksiškai paveikti kepenis (pvz., paracetamolis), nežinomas. Jei atsiranda toksinio

poveikio kepenims požymių bei simptomų, reikia nutraukti vaistinio preparato, kuris toksiškai veikia kepenis, vartojimą.

Antitromboziniai preparatai ir vaistiniai preparatai, kurie gali sumažinti trombocitų kiekį

Nežinoma, ar derinant volanesorseną ir antitrombozinių preparatų arba vaistinių preparatų, kurie gali sumažinti trombocitų kiekį arba paveikti trombocitų funkciją, padidėja kraujavimo rizika. Jei trombocitų kiekis $<75 \times 10^9/l$, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų nutraukti prieštrombocitinių vaistinių preparatų, NVNU ir (arba) antikoagulantų vartojimo, o jei trombocitų kiekis $<50 \times 10^9/l$, gydymą šiais vaistiniais preparatais būtina nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie volanesorseno vartojimą nėštumo metu nėra.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu šio vaistinio preparato geriau nevartoti.

Žindymas

Atliekant ikiklinikinius tyrimus, žindančių pelių piene volanesorseno koncentracija buvo labai maža. Esami farmakodinamikos / toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad labai mažas volanesorseno kiekis išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių). Kadangi per burną vartojamo šio vaistinio preparato biologinis prieinamumas yra prastas, nesitikima, kad tokia maža piene aptikta vaistinio preparato koncentracija žindomam kūdikiui galėtų sukelti sisteminį poveikį.

Nežinoma, ar volanesorsenas arba metabolitai išsiskiria į motinos pieną.

Pavojaus žindomam naujagimiui / kūdikiui negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie šio vaistinio preparato poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Pelių vaisingumui volanesorsenas neturėjo įtakos.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Volanesorsenas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo ŠCS sergantys pacientai, dažniausios gydymo laikotarpiu nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo sumažėjęs trombocitų kiekis, kuris pasireiškė 29% pacientų, trombocitopenija, pasireiškusi 21% pacientų (žr. 4.4 skyrių), ir injekcijos vietos reakcijos, pasireiškusios 82% pacientų pagrindinių tyrimų metu.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

2 lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos 3 fazės klinikiniais tyrimais, kurių metu ŠCS sergantiems pacientams buvo leidžiama volanesorseno po oda.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti $< 1/10\ 000$ arba dažnis

nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos nurodytos sunkumo mažėjimo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų, nustatytų ŠCS sergančių pacientų klinikiniais tyrimais, santrauka (N=87)

Organų sistemų klasės	Labai dažni	Dažni
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombocitopenija	Leukopenija Limfopenija Eozinofilija Imuninė trombocitopeninė purpura Spontaninė hematoma
Imuninės sistemos sutrikimai		Reakcija į imunizaciją Padidėjęs jautrumas Į seruminę ligą panaši reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Cukrinis diabetas
Psichikos sutrikimai		Nemiga
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Sinkopė Hipestezija Presinkopė Tinklainės migrena Svaigulys Tremoras
Akių sutrikimai		Junginės hemoragijos Neryškus matymas
Kraujagyslių sutrikimai		Hipertenzija Hemoragija Hematoma Karščio pylimas dėl kraujo priplūdimo į veidą
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Dusulys Ryklės edema Gargimas Kraujavimas iš nosies Kosulys Nosies užgulimas
Virškinimo trakto sutrikimai		Pykinimas Viduriavimas Vėmimas Pilvo tempimas Pilvo skausmas Burnos džiuvimas Dantenu kraujavimas Kraujavimas iš burnos Padidėjusi pažandinė liauka Dispepsija Dantenu paburkimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Eritema Niežėjimas Išbėrimas Dilgėlinė Sustiprėjęs prakaitavimas Petechijos

Organų sistemų klasės	Labai dažni	Dažni
		Dėminė kraujosruva Prakaitavimas naktį Papulės Odos hipertrofija Veido paburkimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija	Artralgija Galūnių skausmas Artritas Raumenų ir kaulų skausmas Nugaros skausmas Kaklo skausmas Žandikaulio skausmas Raumenų spazmai Sąnarių sustingimas Miozitas Periferinis artritas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Hematurija Proteinurija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Injekcijos vietos paraudimas Injekcijos vietos skausmas Injekcijos vietos paburkimas Injekcijos vietos spalvos pokytis Injekcijos vietos sukietėjimas Injekcijos vietos niežėjimas Poodinė kraujosruva injekcijos vietoje Šaltkrėtis Injekcijos vietos edema	Injekcijos vietos hematoma Astenija Nuovargis Injekcijos vietos reakcija Karščiavimas Injekcijos vietos hipestezija Injekcijos vietos hemoragijos Šilumos pojūtis injekcijos vietoje Injekcijos vietos sausmė Injekcijos vietos blyškumas Dilgėlinė injekcijos vietoje Pūslelės injekcijos vietoje Bendras negalavimas Karščio pojūtis Į gripą panaši liga Nemalonus pojūtis injekcijos vietoje Uždegimas injekcijos vietoje Sankaupos (masės) injekcijos vietoje Edema Skausmas Parestezija injekcijos vietoje Šašas injekcijos vietoje Papulė injekcijos vietoje Išbėrimas injekcijos vietoje Krūtinės skausmas ne dėl širdies sutrikimų Hemoragija kraujagyslės dūrio vietoje
Tyrimai	Sumažėjęs trombocitų kiekis	Sumažėjusi hemoglobino koncentracija Sumažėjęs leukocitų skaičius Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje

Organų sistemų klasės	Labai dažni	Dažni
		Padidėjęs urėjos kiekis kraujyje Sumažėjęs inkstų kreatinino klirensas Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje Padidėjęs tarptautinis normalizuotas santykis Padidėjęs transaminazių aktyvumas kraujyje
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Sumušimas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Trombocitopenija

Atliekant pagrindinį 3 fazės tyrimą, kuriame dalyvavo ŠCS sergantys pacientai (tyrimas APPROACH), trombocitų skaičiaus sumažėjimas iki mažesnio už normą ($140 \times 10^9/l$) buvo patvirtintas 75% volanesorsenu gydytų ŠCS sergančių pacientų ir 24% placebo vartojusių pacientų; sumažėjimas iki mažesnio kaip $100 \times 10^9/l$ buvo patvirtintas 47% volanesorsenu gydytų pacientų ir nė vienam placebo vartojusiam pacientui. Tyrimo APPROACH metu dėl trombocitų skaičiaus pokyčių gydymas buvo nutrauktas 5 pacientams, iš kurių 2 pacientams trombocitų skaičius buvo $<25 \times 10^9/l$ ir 3 pacientams trombocitų skaičius buvo tarp $50 \times 10^9/l$ ir $75 \times 10^9/l$. Šiame tyrime taip pat buvo pranešta, kad praneštas trombocitų skaičius sumažėjo 11 (33%) pacientų, gydytų volansorsenu, palyginti su 1 (3%), vartojusiu placebo, o trombocitopenija pasireiškė atitinkamai 4 (12%) pacientams, gydytiems volansorsenu ir nė vienam placebo vartojusiam pacientui.

Atviro tęstinio tyrimo (CS7) metu trombocitų skaičiaus sumažėjimas iki mažesnio už normą ($140 \times 10^9/l$) iš viso buvo patvirtintas 52 (79 %) pacientams, įskaitant 37 (74%) anksčiau negydytus pacientus. Sumažėjimas iki mažesnio kaip $100 \times 10^9/l$ buvo patvirtintas 33 (50 %) pacientams, įskaitant 24 (48 %) anksčiau negydytus pacientus. Atviro tęstinio tyrimo metu 11 pacientų nutraukė gydymą dėl trombocitopenijos ir su trombocitais susijusių reiškinių. Nė vienam iš šių pacientų nepasireiškė sunkaus kraujavimo reiškinių ir, nutraukus vaisto vartojimą bei pagal medicininės indikacijas paskyrus gliukokortikosteroidų, visais atvejais atsistatė normalus trombocitų skaičius. Šio atviro tęstinio tyrimo metu trombocitų skaičius sumažėjo 16 (24%) pacientų, o trombocitopenija pasireiškė 14 (21 %) pacientų.

Apibendrinant APPROACH ir CS7 tyrimų duomenis, trombocitų skaičius sumažėjo 25 (29 %) pacientams, o trombocitopenija pasireiškė 18 (21 %) pacientų.

Imunogeniškumas

Atliekant 3 fazės klinikinius tyrimus (CS16 ir APPROACH), 6-ą ir 12-ą gydymo mėnesį atitinkamai 16% ir 33% volanesorsenu gydytų pacientų buvo nustatyta antikūnų prieš šį vaistą. Neįrodyta, kad antikūnų prieš vaistą atsiradimas būtų susijęs su saugumo savybių arba klinikinio atsako pokyčiais, vis dėlto tam pagrįsti nepakanka ilgalaikių duomenų (žr. 4.4 skyrių).

Injekcijos vietos reakcijos

Tyrimo APPROACH metu injekcijos vietos reakcijos, apibūdinamos kaip bet kokios ilgiau kaip 2 dienas trukusios lokalsios odos reakcijos injekcijos vietoje, pasireiškė 79% volanesorsenu gydytų pacientų ir 81% atviro tęstinio tyrimo (CS7) metu. Abiejų tyrimų metu reakcijos injekcijos vietoje pasireiškė 80% volansorsenu gydytų pacientų. Šios lokalsios reakcijos dažniausiai buvo lengvos ir įprastai joms buvo būdingas 1 arba daugiau iš šių požymių: eritema, skausmas, niežėjimas arba lokalus

patinimas. Injekcijos vietos reakcijos pasireiškė ne po visų injekcijų ir dėl jų 1 pacientui teko nutraukti gydymą tyrimo APPROACH laikotarpiu ir 1 pacientui – atviro tęstinio tyrimo (CS7) laikotarpiu.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Šio vaistinio preparato perdozavimo patirties nėra. Perdozavus pacientus reikia atidžiai stebėti ir, jei būtina, skirti palaikomąjį gydymą. Tikėtina, kad dėl perdozavimo gali pasireikšti bendri viso organizmo simptomai ir injekcijos vietos reakcijos.

Manoma, kad hemodializė neduotų naudos, nes volanesorsenas greitai pasiskirsto ląstelėse.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – lipidų kiekį modifikuojantys vaistiniai preparatai, kiti lipidų kiekį modifikuojantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – C10AX18

Veikimo mechanizmas

Volanesorsenas yra priešrasminis oligonukleotidas, sukurtas slopinti apolipoproteino C-III (apoC-III) susidarymą. ApoC-III – tai baltymas, kuris, kaip nustatyta, reguliuoja ir trigliceridų metabolizmą, ir chilomikronų bei kitų daug trigliceridų turinčių lipoproteinų klirensą kepenyse. Volanesorsenas selektyviai prisijungia prie apoC-III informacinės ribonukleino rūgšties (iRNR) 3' netransliuotoje srityje, 489-508 bazių pozicijose, ir tai lemia iRNR suardymą. Prisijungimas trukdo transliuoti apoC-III baltymą, tokiu būdu pašalinamas trigliceridų klirenso inhibitorius ir sudaromos sąlygos nuo lipoproteinlipazės (LPL) nepriklausomu būdu vykstančiam metabolizmui.

Farmakodinaminis poveikis

Waylivra poveikis lipidų parametrams

Atliekant 3 fazės klinikinį ŠCS sergančių pacientų tyrimą APPROACH, Waylivra sumažino trigliceridų koncentraciją nevalgius, bendro cholesterolio, nedidelio tankio lipoproteinų (ne DTL) cholesterolio, apoC-III, apoB-48 bei chilomikronų trigliceridų koncentracijas ir padidino MTL-C, didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL-C) bei apoB koncentracijas (žr. 3 lentelę).

3 lentelė. Vidutiniai lipidų parametrai tyrimo pradžioje ir jų procentiniai pokyčiai nuo tyrimo pradžios iki 3-io mėnesio

Lipidų parametrai (apoC-III, apoB, apoB-48 reikšmės nurodytos g/l; cholesterolio ir trigliceridų reikšmės nurodytos mmol/l)	Placebas (N=33)		Volanesorsenas 285 mg (N=33)	
	Tyrimo pradžia	% pokytis	Tyrimo pradžia	% pokytis
Trigliceridai	24,3	+24%	25,6	-72%
Bendras cholesterolis	7,3	+13%	7,6	-39%
MTL-C	0,72	+7%	0,73	+139%
DTL-C	0,43	+5%	0,44	+45%

Ne DTL-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%
Chilomikronų trigliceridai	20	+38%	22	-77%

Širdies elektrofiziologija

Volanesorseno koncentracijai 4,1 karto viršijant didžiausią jo koncentraciją plazmoje (C_{max}), susidarantią vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę (285 mg injekcija po oda), šis vaistinis preparatas neprailgino pagal širdies susitraukimų dažnį koreguoto QT (QTc) intervalo.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tyrimas APPROACH, kuriame dalyvavo ŠCS sergantys pacientai

Tyrimas APPROACH yra atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas placebo kontroliuojamas 52 savaičių trukmės daugiacentris klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 66 ŠCS sergantys pacientai ir kurio metu buvo vertinamas volanesorsenas, leidžiamas injekcija po oda po 285 mg (33 pacientai vartojo volanesorseną, 33 vartojo placebo). Svarbiausi įtraukimo į tyrimą kriterijai buvo ŠCS diagnozė (1 tipo hiperlipoproteinemija) kartu su anksčiau nustatyta chilomikronemija, kurią įrodo dokumentacijoje pateikti įrašai apie pieno spalvos serumą arba nevalgius išmatuotą ≥ 880 mg/dl trigliceridų koncentraciją.

ŠCS diagnozei patvirtinti reikėjo dokumentų apie bent vieną iš toliau pateiktų faktų:

a) patvirtintas homozigotiškumas, sudėtinis heterozigotiškumas arba dvigubas heterozigotiškumas, vertinant žinomas 1 tipo sutrikimą sukeliančių genų mutacijas (tokias kaip LPL, APOC2, GPIHBP1 arba LMF1), lemiančias funkcijos praradimą,

b) pavartojus heparino, LPL aktyvumas plazmoje $\leq 20\%$ palyginti su normaliu.

Pacientai, kurie 2 metus iki atrankos buvo vartoję Glybera, tyrime negalėjo dalyvauti.

Devyniolika iš 33 volanesorseno grupės pacientų užbaigė 12 mėnesių trukusį tiriamąjį gydymą.

Trylikai iš šių pacientų prireikė koreguoti dozę arba laikinai sustabdyti vaistinio preparato vartojimą. 5 iš šių 13 pacientų buvo laikinai sustabdytas vaistinio preparato vartojimas, 5 pacientams prireikė koreguoti dozę ir 3 pacientams – ir laikinai sustabdyti vaistinio preparato vartojimą, ir koreguoti dozę.

Amžiaus vidurkis buvo 46 metai (intervalas 20-75 metai; 5 pacientai buvo ≥ 65 metų); 45% buvo vyrai; 80% buvo europidų rasės, 17% azijiečių rasės ir 3% kitų rasių. Kūno masės indekso vidurkis buvo 25 kg/m². Pagal dokumentaciją 76% pacientų buvo persirgę ūminiu pankreatitu ir 15% pacientų anksčiau buvo nustatytas cukrinis diabetas; pagal medicininius įrašus 21% pacientų anksčiau buvo nustatyta tinklainės lipemija ir 23% pacientų – išbėrimų ksantomos. Amžiaus vidurkis, kai nustatyta diagnozė, buvo 27 metai, 23% neturėjo žinomos ŠCS genetinės mutacijos.

Pradedant tyrimą, 55% pacientų buvo taikoma lipidų koncentraciją mažinanti terapija (48% vartojo fibratų, 29% žuvų taukų, 20% HMG-CoA reduktazės inhibitorių), 27% vartojo vaistinių preparatų nuo skausmo, 20% – trombocitų agregacijos inhibitorių ir 14% – maisto papildų. Foninė lipidų koncentraciją mažinanti terapija buvo nuosekliai taikoma visą tyrimą. Pacientams negalėjo būti taikoma plazmaferezės 4 savaites iki atrankos į tyrimą ir tyrimo metu; 11% pacientų vidutiniškai 8 metus prieš pradedant šį tyrimą buvo taikyta genų terapija, gydant lipoproteinlipazės stoką (t.y., alipogeno tiparvovekas). Tyrimo pradžioje, po 6 savaičių įsitraukimo laikotarpio taikant dietą vidutinė trigliceridų koncentracija nevalgius buvo 2209 mg/dl (25,0 mmol/l). Tyrimo laikotarpiu, periodiškai rengiant konsultavimo sesijas, buvo skatinama laikytis dietos ir riboti alkoholio vartojimą.

Waylivra lėmė statistiškai reikšmingą trigliceridų koncentracijos sumažėjimą, palyginti su placebo – tai nustatyta įvertinus svarbiausią veiksmingumo vertinamąją baigtį, kuri apibūdinta kaip procentinis trigliceridų koncentracijos nevalgius pokytis nuo tyrimo pradžios iki 3-io mėnesio ir *post-hoc* analize nustatytas mažesnis sergamumas pankreatitu 52 savaites trukusio gydymo laikotarpiu (4 lentelė).

Įvertinus svarbiausią veiksmingumo vertinamąją baigtį, vidutinio trigliceridų koncentracijos nevalgius procentinio pokyčio skirtumas gydant volanesorsenu ir vartojant placebo buvo -94% (95% PI: -122%, -67%; $p < 0,0001$), volanesorseną vartojusiems pacientams trigliceridų koncentracija nuo tyrimo pradžios sumažėjo -77% (95% PI: -97, -56), o placebo vartojusiems pacientams ši koncentracija nuo tyrimo pradžios padidėjo 18% (95% PI: -4, 39) (4 lentelė).

4 lentelė. Vidutinis trigliceridų koncentracijos nevalgius pokytis, nustatytas placebo kontroliuojamo 3 fazės tyrimo, kuriame dalyvavo ŠCS sergantys pacientai, 3-ią mėnesį (APPROACH)

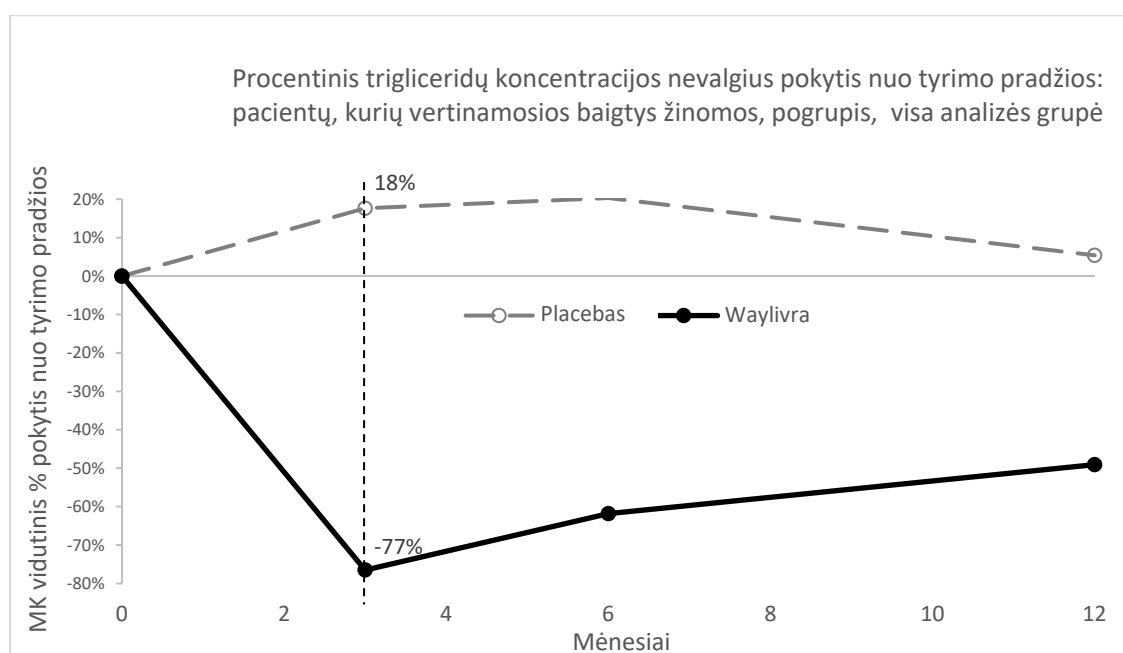
	Placebas (N=33)	Volanesorsenas 285 mg (N=33)	Santykinis pokyčio skirtumas palyginti su placebo
MK vidutinis procentinis pokytis (95% PI)	+18% (-4, 39)	-77% (-97, -56)	-94%* (-122, -67)
MK vidutinis absoliutus pokytis (95% PI) mg/dl arba mmol/l	+92 (-301, +486) mg/dl +1 (-3, +5) mmol/l	-1 712 (-2 094, -1 330) mg/dl -19 (-24, -15) mmol/l	-1 804 (-2 306, -1 302) mg/dl -20 (-26, -15) mmol/l

*P vertė $< 0,0001$ (svarbiausia veiksmingumo vertinamoji baigtis)

Skirtumas = mažiausių kvadratų (MK) [% pokytis vartojant volanesorseną – % pokytis vartojant placebo] vidurkis (ANCOVA modelis)

Koncentracija pradėjo greitai mažėti, ir skirtumai, palyginti su placebo, buvo matomi jau po 4 savaičių, didžiausias poveikis nustatytas po 12 savaičių, o kliniškai ir statistiškai reikšmingai sumažėjusi trigliceridų koncentracija išliko 52 savaites (1 pav.). 3-ią, 6-ą ir 12-ą mėnesiais vidutinis trigliceridų koncentracijos nevalgius procentinis pokytis volanesorseno ir placebo grupėse reikšmingai skyrėsi; volanesorseno grupėje buvo gydymo nebaigusiu pacientų, bet visą 52 savaites trukusį tyrimą jie grįždavo, kad būtų įvertinta jų būklė. Reikšmingų gydymo poveikio skirtumų pagal stratifikavimo veiksnius, t.y. pagal tai, ar kartu buvo vartojama, ar nevartojama omega-3 riebalų rūgščių arba fibratų, nenustatyta.

1 pav. MK vidutinis procentinis trigliceridų koncentracijos nevalgius pokytis, nustatytas 3 fazės tyrimu, kuriame dalyvavo ŠCS sergantys pacientai (APPROACH)



Remiantis nustatytais duomenimis, yra pateiktas MK vidutinis procentinis trigliceridų koncentracijos nevalgius pokytis nuo tyrimo pradžios.

Skirtumas = MK [% pokytis vartojant volanesorseną – % pokytis vartojant placebą] (ANCOVA modelis)

Taikant ANCOVA modelį, 3-ią mėnesį (svarbiausia veiksmingumo vertinamoji baigtis), 6-ą mėnesį ir 12-ą mėnesį p vertė buvo <0,0001

Papildomi veiksmingumo vertinimo rezultatai, siekiant trigliceridų koncentracijos pokyčių, pateikti 5 lentelėje. Daugumai volanesorseno vartojusių pacientų nustatytas kliniškai reikšmingas trigliceridų koncentracijos sumažėjimas.

5 lentelė. Papildomi trigliceridų koncentracijos pokyčių rezultatai, nustatyti tyrimu APPROACH (svarbiausia vertinamoji baigtis 3-ą mėnesį)

Parametrai 3-ią mėnesį^a	Placebas (N=31)	Volanesorsenas 285 mg (N = 30)
Pacientų ^b , kurių trigliceridų koncentracija plazmoje nevalgius <750 mg/dl (8,5 mmol/l), procentinė dalis*	10%	77%
Pacientų ^c , kurių trigliceridų koncentracija nevalgius sumažėjo ≥40%, procentinė dalis**	9%	88%

^a 3-io mėnesio vertinamoji baigtis apibūdinama kaip 12-ą savaitę (78-ą dieną) ir 13-ą savaitę (85-ą dieną) nevalgius nustatytos koncentracijos vidurkis. Jei 1 vizitas neįvyko, tuomet vertinamąją baigtimi buvo laikomi kito vizito duomenys.

^b Procentinės dalies apskaičiavimo vardiklis buvo bendras išsamiai analizei būtinus duomenis turinčių kiekvienos gydymo grupės pacientų skaičius, kurių trigliceridų koncentracija nevalgius tyrimo pradžioje buvo ≥750 mg/dl (arba 8,5 mmol/l).

^c Procentinės dalies apskaičiavimo vardiklis buvo bendras kiekvienos gydymo grupės pacientų skaičius.

* p vertė =0,0001

**p vertė <0,0001

P reikšmės nustatytos taikant logistinės regresijos modelį, kurio veiksniai buvo gydymas, pankreatitas ir omega-3 riebalų rūgščių ir (arba) fibratų vartojimas, o nepriklausomi kintamieji – taikant logaritminę transformaciją koreguota trigliceridų koncentracija nevalgius, nustatyta tyrimo pradžioje.

Atliekant tyrimą APPROACH, skaičiais išreikštas volanesorsenu gydytų pacientų sergamumas pankreatitu buvo mažesnis nei vartojusiųjų placebą (3 pacientai, 4 atvejai 33 placebo pacientų grupėje, palyginti su 1 pacientu, 1 atveju 33 volanesorseno pacientų grupėje).

Pacientų, kuriems buvo pasikartojančio pankreatito reiškiniių (≥2 reiškiniai per 5 metus iki 1-os tyrimo dienos), analizė parodė, kad volanesorsenu gydomiems pacientams reikšmingai sumažėjo pankreatito priepuolių, palyginti su placebą vartojusiais pacientais (p=0,0242). Volanesorseno grupėje 52 savaičių trukmės gydymo laikotarpiu iš 7 pacientų, kuriems per pastaruosius 5 metus buvo 24 patvirtinti pankreatito priepuoliai, nė vienas nepatyrė pankreatito priepuolio. Placebo grupėje 52 savaičių trukmės gydymo laikotarpiu 3 iš 4 pacientų, kuriems per pastaruosius 5 metus buvo 17 patvirtintų pankreatito priepuolių, patyrė 4 pankreatito priepuolius.

Atviras tęstinis tyrimas, kuriame dalyvauja ŠCS sergantys pacientai

Tyrimas CS7 yra daugiacentris atviras tęstinis 3 fazės tyrimas, sumodeliuotas siekiant įvertinti volanesorseno vartojimo ir tęstinio vartojimo saugumą bei veiksmingumą ŠCS sergantiems pacientams. Visi į tyrimą įtraukti pacientai yra arba jau dalyvavę tyrimu APPROACH, tyrimu CS16, arba nauji ŠCS sergantys pacientai. Prieš jiems pradėdant vartoti po 285 mg volanesorseno kartą per savaitę arba, jei ankstesnio tyrimo metu buvo nustatyta saugumo ir toleravimo priežasčių, rečiau, buvo įvertintas jų tinkamumas tyrimui. Iš viso šiame tyrimu buvo gydomi 68 pacientai, įskaitant 51 anksčiau negydytą pacientą, 14 pacientų, vartojusių volanesorseną CS6 tyrimu ir 3 pacientus, vartojusius

volanesorseną CS16 tyrime. Penkiasdešimt pacientų buvo laikinai sustabdytas vaistinio preparato vartojimas, 45 pacientams buvo prirėkę koreguoti dozę ir 41 pacientui – ir laikinai sustabdyti vaistinio preparato vartojimą, ir koreguoti dozę.

Tyrimo CS7 duomenys yra pateikti 6 lentelėje. Procentinis trigliceridų koncentracijos nevalgius pokytis nuo ankstesnio tyrimo pradžios iki atvirojo tyrimo 3-o mėnesio APPROACH- ir CS16-volanesorseno grupių pacientams buvo atitinkamai -49,2% ir -64,9%. Procentinis trigliceridų koncentracijos nevalgius pokytis nuo ankstesnio tyrimo pradžios iki atvirojo tyrimo 6-o, 12-o ir 24-o mėnesių APPROACH-volanesorseno grupės pacientams buvo atitinkamai -54,8 %, -35,1 % ir -50,2 %.

6 lentelė. Trigliceridų koncentracijos nevalgius (vidurkio (standartinio nuokrypio, sąvokos standartinės paklaidos [angl. *Structural equation modeling, SEM*]), mg/dl) pokyčių laiko atžvilgiu santrauka, gauta tyrimu CS7 (N=68)

Laikas	Anksčiau negydytų pacientų grupė (atviro tyrimo pradžia ^a , N=51)			APPROACH-volanesorseno grupė (ankstesnio tyrimo pradžia ^a , N=14)			CS16-volanesorseno grupė (ankstesnio tyrimo pradžia ^a , N=3)		
	n	Nustatyta vertė	% pokytis nuo tyrimo pradžios	n	Nustatyta vertė	% pokytis nuo tyrimo pradžios	n	Nustatyta vertė	% pokytis nuo tyrimo pradžios
Tyrimo pradžia ^a	51	2 341 (1 193; 167)	-	14	2 641 (1 228, 328)	-	3	2 288 (1 524; 880)	-
3-ias mėnuo	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)
6-as mėnuo	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)
12-as mėnuo	45	1332 (962; 143)	-36,3 (44,2; 6,6)	12	1 670 (1 198, 346)	-35,1 (45,6; 13,2)	3	1351 (929, 536)	-41,6 (36,3; 21,0)
15-as mėnuo	34	1328 (976; 167)	-35,6 (48,1; 8,2)	10	1 886 (1 219, 386)	-26,5 (57,4; 18,1)	2	1422 (190, 135)	3,4 (23,3; 16,5)
18-as mėnuo	27	1367 (938; 181)	-37,5 (45,6; 8,8)	7	1 713 (1 122, 424)	-38,4 (32,2; 12,2)	2	1170 (843, 596)	-24,0 (31,9; 22,6)
24-as mėnuo	21	1331 (873; 190)	-40,5 (47,4; 10,3)	5	1826 (1743; 780)	-50,2 (32,2; 14,4)	2	1198 (1177; 832)	-26,3 (56,0; 39,6)

^a Anksčiau negydytų pacientų grupėje pradinės vertės buvo paimtos iš atviro CS7 tyrimo, o APPROACH-volanesorseno ir CS16-volanesorseno grupėse pradinės vertės buvo paimtos iš atitinkamo ankstesnio tyrimo.

Senyvų žmonių populiacija

Atsitiktinių imčių kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavo keturi ŠCS sergantys 65 metų pacientai, kurie buvo gydomi volanesorsenu (1 pacientas dalyvavo II fazės tyrime CS2; 3 pacientai dalyvavo tyrime APPROACH), o atvirame tęstiniame tyrime (CS7) dalyvavo šeši 65 metų arba vyresni pacientai. Bendrų saugumo ir veiksmingumo skirtumų tarp šių pacientų ir jaunesnių pacientų nenustatyta, tačiau šioje subpopuliacijoje nepakanka duomenų.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti volanesorseno tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis šeiminės chilomikronemijos sindromo gydymui (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Po oda suleisto volanesorseno didžiausia koncentracija plazmoje paprastai pasiekama per 2-4 valandas. Absoliutus vieną kartą po oda suleisto volanesorseno biologinis prieinamumas yra maždaug 80% (labai tikėtina, kad didesnis, nes buvo vertintas nuo 0 iki 24 valandos susidaręs plotas po laiko ir koncentracijos kreivę (AUC), o volanesorseno pusinės eliminacijos laikas yra >2 savaitės).

ŠCS sergantiems pacientams, kuriems nenustatoma antikūnų prieš vaistą, kartą per savaitę pavartojus 285 mg dozę, apskaičiuoti geometriniai vidurkiai (geometrinio vidurkio svyravimų % koeficientai) nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai yra tokie: C_{max} yra 8,92 $\mu\text{g/ml}$ (35%), AUC_{0-168h} yra 136 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (38%) ir C_{trough} yra 127 ng/ml (58%). Taikant alternatyvų dozavimo režimą, kai skiriama po 285 mg volanesorseno kas dvi savaites, $C_{trough,ss}$ yra maždaug 58,0 ng/ml , o C_{max} ir AUC yra panašūs kaip ir taikant vieno karto per savaitę dozavimo režimą.

Pasiskirstymas

Visoms rūšims, su kuriomis atlikti tyrimai, po oda arba į veną suleistas volanesorsenas greitai ir plačiai pasiskirstė audiniuose. Apskaičiuotas pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai (V_{ss}) ŠCS sergantiems pacientams yra 330 l. Volanesorsenas intensyviai jungiasi su žmogaus plazmos baltymais (>98%), ir jungimasis nepriklauso nuo koncentracijos.

In vitro tyrimai rodo, kad volanesorsenas nėra P-glikoproteino (P-gp), krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, *BCRP*), organinių anijonus pernešančių polipeptidų (angl. *organic anion transporting polypeptides*, OATP1B1, OATP1B3), tulžies druskų šalinimo siurblio (TDŠS), organinių katijonų nešiklių (angl. *organic cation transporters*, OCT1, OCT2) ar organinių anijonų nešiklių (OAT1, OAT3) substratas ar inhibitorius.

Biotransformacija

Volanesorsenas nėra CYP metabolizmo substratas; audiniuose jį metabolizuoja endonukleazės ir susidaro trumpesni oligonukleotidai, kurie yra papildomo egzonukleazių metabolizmo substratai. Kraujyje volanesorsenas daugiausia cirkuliuoja nepakitusia forma.

In vitro tyrimai rodo, kad volanesorsenas nėra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ar CYP3A4 inhibitorius arba CYP1A2, CYP2B6 ar CYP3A4 induktorius.

Eliminacija

Eliminaciją sudaro ir metabolizmas audiniuose, ir išsiskyrimas su šlapimu. Žmonėms suleidus vaistinio preparato po oda, per 24 valandas nepakitusiu vaisto pavidalu su šlapimu buvo išskirta tik <3% dozės. Nepakitusio pavidalo vaistas ir iki 5-merų ar 7-merų sutrumpėjusių grandinių metabolitai

sudarė atitinkamai maždaug 26% ir 55% su šlapimu išskirtų oligonukleotidų. Po oda suleisto vaistinio preparato galutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 2-5 savaitės.

Gyvūnams volanesorseno eliminacija vyko lėtai, daugiausia vaistinio preparato buvo išskiriama su šlapimu, ir tai atspindi greitą klirensą iš kraujo plazmos, kuriam vykstant didžioji vaistinio preparato dalis patenka į audinius. Žmogaus šlapime buvo randama ir volanesorseno, ir trumpesnių oligonukleotidų pavidalo metabolitų (daugiausia metabolitų 7-merų (susidariusių dėl 3'-delecijų arba 5'-delecijų)).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Vienkartinės ir kartotinių volanesorseno dozių farmakokinetika sveikiems savanoriams ir pacientams, kuriems buvo hipertrigliceridemija, parodė, kad dozių intervale nuo 100 iki 400 mg volanesorseno C_{max} yra proporcinga dozei, o AUC tame pačiame dozių intervale yra šiek tiek didesnis nei proporcingas. Pradėjus vartoti volanesorseną, pusiausvyrinė koncentracija susidarė maždaug po 3 mėnesių. Vaistinį preparatą kas savaitę 200-400 mg dozėmis leidžiant po oda, pastebėtas mažiausios koncentracijos C_{trough} kumuliacinis didėjimas (nuo 7 iki 14 kartų) ir neryškus arba jokio didžiausios koncentracijos C_{max} arba AUC padidėjimo. Vartojant 50-100 mg dozes, pastebėtas tam tikras AUC ir C_{max} kumuliacinis didėjimas. Kadangi bus vartojama 285 mg dozė kas dvi savaites, arba 142,5 mg savaitės dozė, klinikinėje aplinkoje vartojant kartotines dozes, galima tikėtis neryškaus C_{max} arba AUC padidėjimo.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Populiacijos farmakokinetikos analizė leidžia manyti, kad lengvas arba vidutinis inkstų funkcijos sutrikimas sisteminės volanesorseno ekspozicijos kliniškai reikšmingai neveikia. Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, klinikinių duomenų nėra.

Sutrikusi kepenų funkcija

Volanesorseno farmakokinetikos savybės pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, nežinomos.

Amžius, lytis, kūno svoris ir rasė

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, amžius, kūno svoris, lytis ar rasė volanesorseno ekspozicijai kliniškai reikšmingo poveikio neturi. Vyresniems kaip 75 metų pacientams duomenų nepakanka.

Farmakokinetiką veikiantis anti-volanesorseno antikūnų susidarymas

Nustatyta, kad, atsiradus volanesorseną sujungiančių antikūnų, nuo 2 iki 19 kartų padidėja padidėja bendra C_{trough} .

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, genotoksiškumo, kancerogeniškumo ar toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Tyrimų metu *Cynomolgus* beždžionėms skiriant kartotines dozes, nustatytas nuo dozės ir laiko priklausantis trombocitų kiekio sumažėjimas. Trombocitų skaičius mažėjo palaipsniui, nuolat, bet nesumažėjo iki nepageidaujamo lygmens. 9 mėnesių trukmės tyrimo metu atskirioms gydymo grupių beždžionėms, susidarius kliniškai reikšmingai vaistinio preparato ekspozicijai, buvo nustatyta sunki trombocitopenija. Ji buvo nustatyta ir klinikinių tyrimų metu. Trombocitų kiekio sumažėjimas nebuvo ūminis, ir jų sumažėjo iki mažiau kaip 50 000 ląstelių/ μ l. Nutraukus gydymą, trombocitų skaičius atsistatė, bet atnaujinus gydymą kai kurioms beždžionėms jis vėl sumažėjo iki mažiau kaip

50 000 ląstelių/ μ l. Sumažėjęs trombocitų skaičius buvo nustatytas ir atliekant kartotinių dozių tyrimus su graužikais. Nustatytos trombocitopenijos atsiradimo mechanizmas šiuo metu nežinomas.

Atliekant ikiklinikinius tyrimus, žindančių pelių piene volanesorseno koncentracija buvo labai maža. Koncentracija pelių piene buvo >800 kartų mažesnė, negu veiksminga koncentracija patelės kepenų audinyje. Kadangi per burną vartojamo volanesorseno biologinis prieinamumas yra prastas, nesitikima, kad tokia maža piene aptikta vaistinio preparato koncentracija žindomam kūdikiui galėtų sukelti sisteminį poveikį (žr. 4.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio hidroksidas (pH reguliuoti)
Vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliuoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai.

Šį vaistinį preparatą galima išimti iš šaldytuvo ir ne ilgiau kaip 6 savaites laikyti gamintojo pakuotėje kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 30 °C). Šiuo 6 savaitių laikotarpiu, kai reikia, jį galima laikyti šaldytuve arba kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C). Jei šis vaistinis preparatas nesuvartojamas per 6 savaites po pirmojo jo išėmimo iš šaldytuvo, jį reikia nedelsiant išmesti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Vienadozis I tipo stiklo užpildytas švirkštas su siliciu padengtu chlorobutilo gumos kamščiu ir pritvirtinta adata su apsauga, kuriuo suleidžiama 1,5 ml tirpalo.

Pakuotėje yra vienas užpildytas švirkštas arba sudėtinėje pakuotėje yra 4 (4 pakuotės po 1) užpildyti švirkštai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš vartojant šį vaistinį preparatą reikia apžiūrėti. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis arba gelsvas. Jei tirpalas yra drumstas arba jame yra matomų dalelių, jo leisti negalima, ir vaistinį preparatą reikia grąžinti į vaistinę.

Kiekvieną užpildytą švirkštą naudokite tik vieną kartą, o po to išmeskite į aštrių atliekų talpą, kad švirkštas būtų išmestas pagal bendruomenės gaires.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. gegužės 03 d.
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. vasario 14 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Prieš pateikdamas į rinką Waylivra kiekvienoje šalyje narėje, registruotojas turi suderinti su nacionaline kompetentinga institucija mokomosios programos turinį bei formą, įskaitant informacijos pateikimo priemones, platinimo būdus ir bet kuriuos kitus programos aspektus.

Programos tikslas yra informuoti apie trombocitopenijos ir kraujavimo riziką; patarti, kaip stebėti trombocitų kiekį, ir pateikti išsamų dozavimo dažnumo koregavimo algoritmą.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje šalyje narėje, kurios rinkoje yra Waylivra, visi sveikatos priežiūros specialistai, pacientai ir globėjai, kurie, tikėtina, išrašys, išduos arba vartos Waylivra, turėtų prieigą prie mokomojo paketo arba toks paketas būtų jiems pateiktas:

- gydytojo mokomoji medžiaga,
- paciento informacinis paketas.

- **Gdytojo mokomojoje medžiagoje** turi būti:
 - preparato charakteristikų santrauka,
 - sveikatos priežiūros specialistams skirtos gairės.

- **Sveikatos priežiūros specialistams skirtose gairėse** turi būti šios pagrindinės dalys:
 - aktuali informacija apie trombocitopeniją ir kraujavimą;
 - duomenys apie populiaciją, kuriai yra padidėjusi trombocitopenijos ir kraujavimo rizika (pvz., mažesnio kaip 70 kg svorio asmenis), ir pacientus, kuriems negalima vartoti Waylivra (t.y. pacientus, kuriems yra lėtinė arba nepaaiškinama trombocitopenija);
 - trombocitų kiekio stebėjimo rekomendacijos, įskaitant dozavimo koregavimo rekomendacijas, ir prieš gydymą, ir gydant;
 - priminimas, kad pacientus reikia įspėti apie trombocitopenijos galimybę ir būtinybę nedelsiant kreiptis medicinos pagalbos, jei atsirado kraujavimo požymių. Pacientams reikia priminti, kad jie perskaitytų paciento informacinį lapelį ir pacientui / globėjui skirtas gaires;
 - kiekvieno gydymo, paskirto pagal receptą, trukmė turėtų būti proporcinga gydymo volanesorsenu dozavimo ir stebėjimo dažnumui ir skatinti jo laikytis;
 - informacija apie ŠCS ligos registrą, poregistracinį saugumo tyrimą (PST) ir tai, kaip svarbu prisidėti prie šių tyrimų.

- **Paciento informaciniame pakete** turi būti:
 - paciento informacinis lapelis,
 - pacientui / globėjui skirtos gairės.

- **Pacientui / globėjui skirtose gairėse** turi būti ši pagrindinė informacija:
 - aktuali informacija apie trombocitopeniją ir kraujavimą,
 - trombocitų kiekio stebėjimo svarba,
 - galinti kilti būtinybė koreguoti dozę arba laikinai nutraukti gydymą dėl trombocitų tyrimų rezultatų,
 - būtinybė žinoti trombocitopenijos požymius, atkreipti į juos dėmesį ir neatidėliotinai kreiptis pagalbos į sveikatos priežiūros specialistą,
 - informacija apie ŠCS ligos registrą, poregistracinį saugumo tyrimą (PST) ir raginimas dalyvauti šiuose tyrimuose,
 - sveikatos priežiūros specialisto informavimas apie bet kurią nepageidaujamą reakciją į vaistą.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
<p>Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST): remdamasis registru, pareiškėjas turi atlikti tyrimą ir pateikti jo rezultatus, kad įvertintų pagal dozavimo rekomendacijas ir dozavimo algoritmą ŠCS sergantiems pacientams skiriamo Waylivra saugumą trombocitopenijos ir kraujavimo reiškinių atžvilgiu (įskaitant reiškinių dažnį, sunkumą ir pasekmes) ir ištirtų, kaip laikomasi trombocitų kiekio stebėjimo bei dozavimo koregavimo reikalavimų.</p> <p>Pareiškėjas turi užtikrinti ilgalaikį į registrą įtrauktų pacientų stebėjimą.</p>	<p>2026 m. 3 ketvirtis.</p>

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ – VIENADOŽĖ PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Waylivra 285 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
volanesorsenas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename mililitre yra 200 mg volanesorseno natrio druskos, tai atitinka 190 mg volanesorseno.
Kiekviename vienadožiame užpildytame švirkšte yra 285 mg volanesorseno 1,5 ml tirpalo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
1 užpildytas švirkštas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti. Kambario temperatūroje galima laikyti ne ilgiau kaip 6 savaites.

Pirmojo išėmimo iš šaldytuvo data:

Švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Waylivra

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ – SUDĖTINĖ PAKUOTĖ SU MĖLYNUOJU LANGELIU

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Waylivra 285 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
volanesorsenas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename mililitre yra 200 mg volanesorseno natrio druskos, tai atitinka 190 mg volanesorseno.
Kiekviename vienadoziame užpildytame švirkšte yra 285 mg volanesorseno 1,5 ml tirpalo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Sudėtinė pakuotė: 4 (4 pakuotės po 1) užpildyti švirkštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienkartiniam vartojimui
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti. Kambario temperatūroje galima laikyti ne ilgiau kaip 6 savaites.

Švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Waylivra

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

VIDINĖ DĖŽUTĖ – SUDĖTINĖ PAKUOTĖ BE MĖLYNOJO LANGELIO

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Waylivra 285 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
volanesorsenas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename mililitre yra 200 mg volanesorseno natrio druskos, tai atitinka 190 mg volanesorseno.
Kiekviename vienadoziame užpildytame švirkšte yra 285 mg volanesorseno 1,5 ml tirpalo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
1 užpildytas švirkštas. Sudėtinės pakuotės dalis, atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienkartiniam vartojimui
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti. Kambario temperatūroje galima laikyti ne ilgiau kaip 6 savaites.

Pirmojo išėmimo iš šaldytuvo data:

Švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Waylivra

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Waylivra 285 mg injekcija
volanesorsenas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1,5 ml

6. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Waylivra 285 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte volanesorsenas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Waylivra ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Waylivra
3. Kaip vartoti Waylivra
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Waylivra
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Waylivra ir kam jis vartojamas

Waylivra sudėtyje yra veikliosios medžiagos volanesorseno, kuris padeda gydyti būklę, vadinamą šeiminės chilomikronemijos sindromu (ŠCS). ŠCS yra genetinė liga, dėl kurios trigliceridais vadinamų riebalų koncentracija kraujyje padidėja iki nenormaliai didelių rodiklių. Tai gali sukelti kasos uždegimą, kuriam būdingas stiprus skausmas. Kartu taikant kontroliuojamo mažo riebalų kiekio dietą, Waylivra padeda sumažinti trigliceridų koncentraciją kraujyje.

Waylivra Jums gali skirti tada, kai jau vartojote kitų vaistų, kurie mažina trigliceridų kiekį kraujyje, bet jie nesukėlė reikiamo poveikio.

Waylivra Jums skirs, tik jei genetiniu tyrimu yra patvirtinta, kad sergate ŠCS ir Jums yra labai didelė pankreatito rizika.

Toliau laikykitės labai mažo riebalų kiekio dietos, kurią paskyrė gydytojas gydymo Waylivra laikotarpiu.

Šis vaistas skirtas 18 metų ir vyresniems pacientams.

2. Kas žinotina prieš vartojant Waylivra

Waylivra vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija volanesorsenui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums yra trombocitopenija vadinama būklė, o tai reiškia, kad Jūsų kraujyje labai sumažėjęs kraujo plokštelių (trombocitų) kiekis (mažesnis kaip $140 \times 10^9/l$). Jūs tai galite pastebėti, jei susižeidę kraujuojate ir kraujavimas per ilgai nesustoja (įdrėskus odą, ilgiau kaip

5–6 minutes). Prieš pradėdamas gydymą šiuo vaistu, Jūsų gydytojas tai patikrins. Iki tol Jūs galite ir nežinoti, kad Jums yra ši būklė ir kas ją sukėlė.

Jei bet kuri iš pirmiau nurodytų būklių Jums tinka arba abejojate, tai prieš vartodami Waylivra, pasitarkite su gydytoju, slaugytoju arba vaistininku.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jeigu Jums yra arba buvo bet kuris iš toliau nurodytų sutrikimų, tai prieš vartodami Waylivra pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui:

- labai padidėjęs trigliceridų kiekis, kurio priežastis ne ŠCS,
- mažas trombocitų – tam tikro tipo Jūsų kraujo plokštelių, kurios sukibdamos padeda krešėti kraujui, – skaičius (trombocitopenija); prieš Jums pradėdant vartoti šį vaistą, Jūsų gydytojas atliks kraujo tyrimą, kad nustatytų trombocitų kiekį Jūsų kraujyje,
- bet kokia kepenų arba inkstų liga.

Kraujo tyrimai

Prieš Jums pradėdant vartoti šį vaistą, gydytojas atliks kraujo tyrimą, kad nustatytų trombocitų skaičių. Jums pradėjus vartoti Waylivra, tai bus atliekama periodiškai, kad būtų tikrinamas trombocitų skaičius. Jei atsirado bet kokių sumažėjusio trombocitų kiekio požymių, tokių kaip neįprastas ir per ilgai trunkantis kraujavimas, raudonos dėmės odoje (vadinamos petechijomis), nepaaiškinamos kraujosruvos (mėlynės), nesustabdomas kraujavimas ar kraujavimas iš nosies arba jei pasireiškė sprando sustingimas (rigidiškumas) ar stiprus galvos skausmas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Jei reikės, gydytojas atliks kraujo tyrimą kas 3 mėnesius, kad nustatytų, ar nėra kepenų pažeidimo požymių. Jeigu pasireiškė kepenų pažeidimo požymių, tokių kaip odos ir akių baltymų pageltimas, pilvo skausmas ir patinimas, pykinimas arba vėmimas, minčių susipainiojimas arba bendra prasta savijauta, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Jei reikės, gydytojas pakeis šio vaisto vartojimo dažnumą arba kuriam laikui sustabdys jo vartojimą. Gali prireikti pasitarti su gydytoju, kuris yra kraujo sutrikimų specialistas, kad būtų nuspręsta, ar Jums reikia tęsti gydymą Waylivra, ar ne.

Šlapimo tyrimai

Jūsų gydytojas gali atlikti šlapimo ir (arba) kraujo tyrimus kas 3 mėnesius, kad nustatytų, ar nėra inkstų pažeidimo požymių. Jeigu pasireiškė inkstų pažeidimo požymių, tokių kaip kulkšnių, kojų ir pėdų tinimas, mažesnis nei įprastai šlapimo kiekis, dusulys, pykinimas, minčių susipainiojimas arba labai stiprus nuovargis ar mieguistumas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Dieta

Prieš pradėdami vartoti šį vaistą, turite laikytis dietos, kuri padeda sumažinti trigliceridų koncentraciją kraujyje. Svarbu, kad vartodami Waylivra, nenustotumėte laikytis trigliceridų koncentraciją mažinančios dietos.

Vaikams ir paaugliams

Jeigu esate jaunesnis kaip 18 metų, Waylivra vartoti negalima. Jaunesniems kaip 18 metų pacientams Waylivra neištirtas.

Kiti vaistai ir Waylivra

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu jau esate gydomi bent vienu iš šių vaistų:

- vaistais, kurie padeda išvengti kraujo krešulių susidarymo, pvz., acetilsalicilo rūgšties, dipiridamolio arba varfarino;
- kitų vaistų, kurie gali paveikti kraujo krešėjimą, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo, tokius kaip ibuprofenas, širdies priepuoliui ir insultui išvengti skirtus vaistus, tokius kaip klopidoogrelis, tikagreloras ir prazugrelis, antibiotikus, tokius kaip penicilinas, tokius vaistus

- kaip ranitidinas (vartojamą sumažinti skrandžio rūgštingumą) ir chininas (vartojamą nuo maliarijos);
- vaistų, kurie gali sukelti kepenų funkcijos sutrikimą, tokių kaip paracetamolis.

Waylivra vartojimas su alkoholiu

Waylivra vartojimo su alkoholiu poveikis nežinomas. Gydymo Waylivra laikotarpiu reikia vengti alkoholio dėl rizikos kepenims.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Nėštumo metu Waylivra geriau nevartoti.

Nežinoma, ar Waylivra išsiskiria į motinos pieną. Rekomenduojama aptarti žindymą su gydytoju, kad sužinotumėte, kaip geriausia Jums ir Jūsų kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nėra tikėtina, kad Waylivra paveiktų Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Natris

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Waylivra

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Prieš Jums skirdamas šio vaisto, gydytojas atmes kitas padidėjusio trigliceridų kiekio priežastis, tokias kaip cukrinis diabetas arba skydliaukės ligos.

Gydytojas pasakys, kaip dažnai reikia vartoti šį vaistą. Gali prireikti pakeisti vaisto vartojimo dažnį ar laikinai arba visam laikui nutraukti jo vartojimą, atsižvelgiant į Jūsų kraujo bei šlapimo tyrimų rezultatus ir pasireiškusį šalutinį poveikį.

Jus arba Jūsų slaugytoją išmokys, kaip vartoti Waylivra pagal šiame lapelyje pateiktą instrukciją. Waylivra reikia leisti po oda (vartojimas po oda [s.c.]), kaip Jums parodė gydytojas, slaugytojas arba vaistininkas, ir reikia įsitikinti, kad suleidote visą švirkšte esantį skystį. Kiekvienu vienkartinu užpildytu šio vaisto švirkštu suleidžiama 285 mg dozė, kuri yra 1,5 ml.

Svarbu, kad prieš vartodami šį vaistą perskaitytumėte bei suprastumėte vartojimo instrukciją ir atidžiai jos laikytumėtės.

Vartojimo instrukcija pateikta šio lapelio pabaigoje.

Ką daryti pavartojus per didelę Waylivra dozę?

Jei suleidote per daug Waylivra, netgi jei nėra jokių simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką arba nuvykite į ligoninės skubiosios pagalbos skyrių.

Pamiršus pavartoti Waylivra

Jeigu praleidote dozę, kreipkitės į gydytoją, kad paklaustumėte, kada vartoti kitą dozę. Jei praleidote dozę ir tai prisiminėte per 48 valandas, praleistą dozę reikia kuo greičiau suvartoti. Jei per 48 valandas to neprisiminėte, tada praleistos dozės reikia nebevartoti, o kitą injekciją suleisti numatytu laiku. Negalima leisti daugiau kaip vienos dozės per 2 dienas.

Nustojus vartoti Waylivra

Nenustokite vartoti Waylivra, nebent vaisto vartojimo nutraukimą aptarėte su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Jei pasireiškė bet kuris toliau nurodytas šalutinis poveikis, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

- Simptomai, kurie gali rodyti sumažėjusį trombocitų kiekį kraujyje (trombocitai yra kraujo plokštelės, svarbios kraujo krešėjimui). Jei atsirado bet kokių sumažėjusio trombocitų kiekio požymių, tokių kaip neįprastas ir per ilgai trunkantis kraujavimas, raudonos dėmės odoje (vadinamos petechijomis), nepaaiškinamos kraujosruvos (mėlynės), nesustabdomas kraujavimas ar kraujavimas iš nosies arba jei pasireiškė sprando sustingimas (rigidiškumas) ar stiprus galvos skausmas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažni (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Injekcijos vietos reakcijos (išbėrimas, skausmas, paraudimas, karščio pojūtis, sausumas, niežėjimas, dilgčiojimas, sukietėjimas, dilgėlinė, pūslės, spuogai, kraujosruvos (mėlynės), kraujavimas, tirpimo pojūtis, blyškumas, spalvos pokytis arba deginimo pojūtis injekcijos vietoje). Injekcijos vietos reakcijų tikimybę galite sumažinti, jei prieš suleidami vaisto palauksite, kol Waylivra sušils iki kambario temperatūros, o suleidę vaisto injekcijos vietoje pridėsite ledo.
- Galvos skausmas.
- Raumenų skausmas.
- Šaltkrėtis.

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Kraujo tyrimų rezultatai, rodantys neįprastai padidėjusį baltųjų kraujo ląstelių kiekį kraujyje.
- Kraujo tyrimų rezultatai, rodantys neįprastai sumažėjusį baltųjų kraujo ląstelių skaičių kraujyje (žinomą kaip limfopenija).
- Lengvai atsirandantis arba didelės kraujosruvos (mėlynės) arba mėlynės be aiškios priežasties.
- Kraujavimas po oda, kuris atrodo kaip išbėrimas, dantenų arba burnos kraujavimas, kraujas šlapime arba išmatose, kraujavimas iš nosies arba neįprastai gausios mėnesinės.
- Alerginė (padidėjusio jautrumo) reakcija, kurios simptomai gali būti odos išbėrimas, sąnarių sustingimas arba karščiavimas.
- Kraujas arba baltymai šlapime.
- Kai kurių kraujo tyrimų rezultatų pokyčiai, įskaitant:
 - o kai kurių kraujo sudėtinių dalių – kreatinino, urėjos (šlapalo), kepenų fermentų transaminazių – kiekių padidėjimą,
 - o kraujo krešėjimo laiko padidėjimą,
 - o labai sumažėjusį hemoglobino kiekį kraujyje,
 - o labai sumažėjusį per inkstus pratekančio kraujo kiekį.
- Cukrinis diabetas, kurio simptomai gali būti troškulys, poreikis dažnai šlapintis (ypač naktį), labai stiprus alkis, stiprus nuovargis ir nepaaiškinamas kūno svorio mažėjimas.
- Nemiga.
- Tirpimo, dilgčiojimo arba badymo adatėlėmis pojūtis, alpimo pojūtis arba apalpinimas, svaigulys arba drebulys.
- Regos sutrikimai, tokie kaip mirksinčių šviesų matymas arba trumpas laikinas vienos akies aklumas, kraujavimas po akies paviršiniu sluoksniu arba neryškus regėjimas.
- Aukštas kraujospūdis.

- Karščio pylimas dėl kraujo priplūdimo į veidą, sustiprėjęs prakaitavimas, prakaitavimas naktį, karščio pojūtis, skausmas, į gripą panaši liga arba bendras negalavimo pojūtis ar negalavimas.
- Kosulys, dusulys arba užgulta nosis, gerklės tinimas, gargimas.
- Pykinimas arba vėmimas, burnos džiuvimas, viduriavimas, kaklo, veido arba dantenuų tinimas, pilvo skausmas arba tinimas, nevirškinimas.
- Odos paraudimas, išbėrimas, spuogai, odos sustorėjimas ar sukietėjimas arba odos niežėjimas, kuris žinomas kaip dilgėlinė (urtikarija).
- Plaštakų arba pėdų skausmas, skausmas didžiajame rankų ir (ar) kojų sąnaryje, įskaitant alkūnes, riešus, kelius ir kulkšnis, kitas sąnarių skausmas arba sustingimas, nugaros skausmas, kaklo skausmas, žandikaulio skausmas, raumenų spazmai arba kitų kūno dalių skausmas.
- Stiprus nuovargis, silpnumas arba energijos stoka, skysčių kaupimasis, su širdimi nesusijęs krūtinės skausmas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Waylivra

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir švirkšto etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Atkreipkite dėmesį, kad vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Waylivra, išimta iš šaldytuvo, galima ne ilgiau kaip 6 savaites laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C), gamintojo dėžutėje. Šiuo laikotarpiu vaistą galima laikyti arba kambario temperatūroje, arba, jei reikia, įdėti atgal į šaldytuvą. Ant išorinės dėžutės nurodytoje vietoje užrašykite datą, kai pakuotė pirmą kartą buvo išimta iš šaldytuvo. Jei pirmą kartą išėmę iš šaldytuvo, šio vaisto nesuvartojote per 6 savaites, jį išmeskite. Jei per šį 6 savaičių laikotarpį, kai vaistas buvo laikomas kambario temperatūroje, baigėsi švirkšto etiketėje nurodytas tinkamumo laikas, švirkšto nenaudokite ir jį išmeskite.

Jei tirpalas yra drumstas arba jame yra matomų dalelių, jo vartoti negalima; jis turi būti skaidrus ir bespalvis arba gelsvas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Waylivra sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra volanesorsenas. Kiekviename ml yra 200 mg volanesorseno natrio druskos, tai atitinka 190 mg volanesorseno. Kiekviename vienadoziame užpildytame švirkšte yra 285 mg volanesorseno 1,5 ml tirpalo.
- Pagalbinės medžiagos yra injekcinis vanduo, natrio hidroksidas ir vandenilio chlorido rūgštis (rūgštingumo reguliavimui, žr. 2 skyriaus poskyrį „Natris“).

Waylivra išvaizda ir kiekis pakuotėje

Waylivra yra tiekiamas dėžutėmis, kurių kiekvienoje yra vienadozis švirkštas su adata ir adatos dangteliu, užpildytas skaidriu bespalviu arba gelsvu tirpalu. Iki galo nuspaudus švirkšto stūmoklį, suleidžiama 1,5 ml tirpalo.

Vaistas tiekiamas dėžutėmis, kuriose yra po 1 užpildytą švirkštą, arba sudėtinėmis pakuotėmis po 4 (4 pakuotės po 1 švirkšto dėžutę) užpildytus švirkštus.

Registruotojas

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.

St. James House

72 Adelaide Road, Dublin 2

D02 Y017

Airija

Gamintojas

Almac Pharma Services Ireland Ltd.

Finnabair Industrial Estate

Dundalk

Co. Louth

Airija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

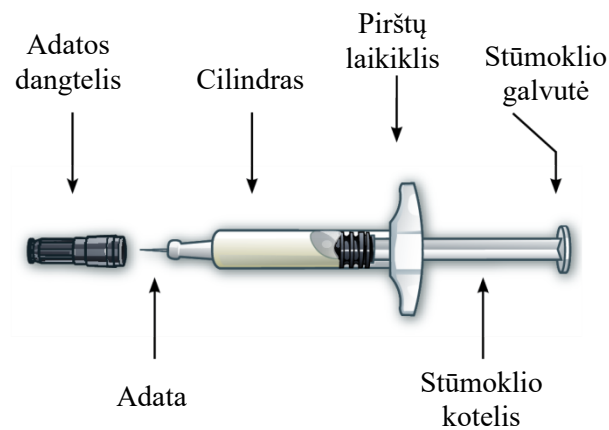
<http://www.ema.europa.eu/>.

Vartojimo instrukcija

Waylivra leidžiamas injekcijomis po oda vienkartinio užpildytu švirkštu.

Kol aiškiai nesupratote toliau aprašytos procedūros, Waylivra vartoti negalima. Jeigu turite klausimų, kaip vartoti Waylivra, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

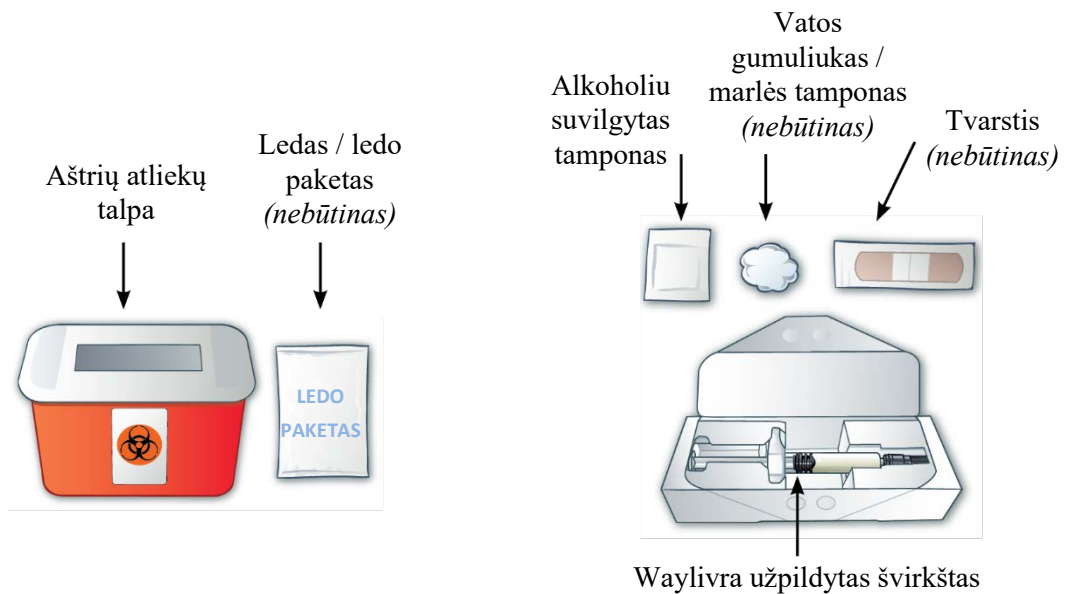
Užpildyto švirkšto dalys



Pasiruoškite su(si)leisti vaistą

1. Nusiplaukite rankas ir susirinkite reikmenis

Kruopščiai nusiplaukite rankas su muilu (plaukite bent 3 minutes) ir gerai jas nusauskite. Toliau išvardytus reikmenis padėkite ant švaraus, lygaus, gerai apšviesto paviršiaus (A paveikslas).



A paveikslas

2. Palaukite, kol injekcinis tirpalas sušils iki kambario temperatūros

Jeigu užpildytas švirkštas buvo laikomas šaldytuve, išimkite jį iš šaldytuvo likus bent 30 minučių iki injekcijos ir palaukite, kol švirkštas sušils iki kambario temperatūros.

Šalto skysčio injekcija gali sukelti injekcijos vietos reakcijas, tokias kaip skausmas, paraudimas arba tinimas.

Švirkšto **negalima** šildyti kitais būdais, tokiais kaip šildymas mikrobangėje krosnelėje arba šiltame vandenyje.



B paveikslas

3. Patikrinkite tinkamumo laiką

Patikrinkite ant dėžutės nurodytą tinkamumo laiką.

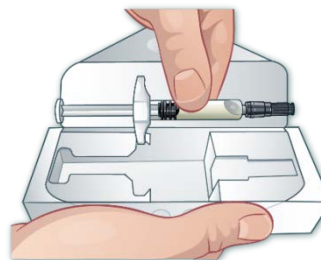
Ant pakuotės nurodytas tinkamumo laikas yra šaldytuve laikomo vaisto tinkamumo laikas.

Ant išorinės dėžutės nurodytoje vietoje reikia užrašyti datą, kai pakuotė pirmą kartą buvo išimta iš šaldytuvo.

Pasibaigus tinkamumo laikui arba jei Waylivra ilgiau kaip 6 savaites buvo laikomas kambario temperatūroje, jo vartoti **negalima**. Paskambinkite gydytojui arba vaistininkui, kad gautumėte naują vaisto kiekį.

4. Išimkite švirkštą ir apžiūrėkite vaistą

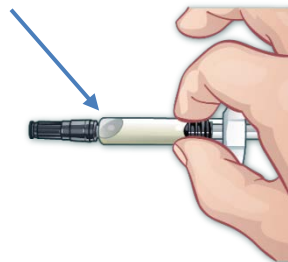
Atidarykite dėžutę ir išimkite švirkštą, suėmę jį už cilindro, tiesiai traukdami (C paveikslas).



C paveikslas

Apžiūrėkite švirkšte esantį skystį. Vaistas turi būti skaidrus arba gelsvos spalvos. Normalu, jei matote didelį oro burbuliuką (D paveikslas).

Prieš suleidžiant **negalima** bandyti pašalinti oro burbuliuko. Suleisti tirpalą su oro burbuliuku nekenksminga.



D paveikslas

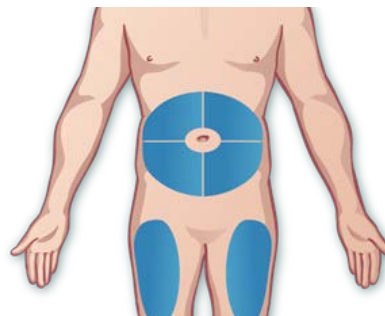
Jei skystis drumstas arba jame yra plaukiojančių dalelių, užpildyto švirkšto naudoti **negalima**.

5. Pasirinkite injekcijos vietą

Jei vaistą leidžiatės patys:

pilvas – pilvo sritis kaip parodyta, išskyrus 2 colius (5 cm) aplink bambą;

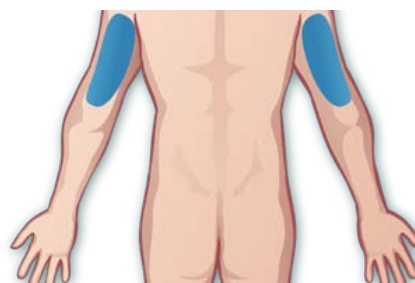
šlaunys – priekinė vidurinė dalis kaip parodyta (E paveikslas).



E paveikslas

Jei leidžiate injekciją kitam žmogui kaip slaugytojas, be jau minėtų vietų, galima leisti ir į kitas vietas:

rankos – užpakalinės žastų dalys, kaip parodyta (F paveikslas).



F paveikslas

Taikoma visoms injekcijoms:

kiekvieną kartą keiskite injekcijos vietą;

venkite leisti į juosmenį, kur injekcijos vietą gali trinti arba spausiti drabužiai;

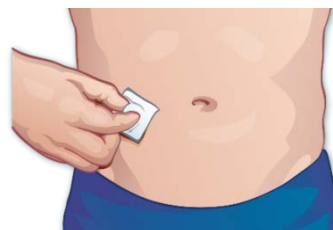
negalima leisti į tatuiruotes, apgamus, randus, kraujosruvas (mėlynės), išbėrimų sritis arba vietas, kuriose oda yra jautri, paraudusi, sukietėjusi, pažeista, nudegusi arba apimta uždegimo.

Jei abejojate, kur leisti, pasitarkite su sveikatos priežiūros specialistu.

Injekcijos suleidimas

6. Paruoškite injekcijos vietą

Pasirinktą injekcijos vietą nuvalykite alkoholiu suvilgytu tamponu (G paveikslas).



G paveikslas

7. Nuimkite adatos dangtelį

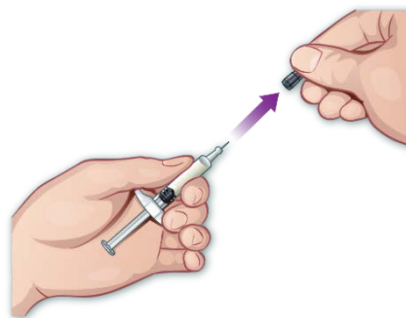
Švirkštą laikydami už stūmoklio ir nuo savęs nukreipę adatą, tiesiai traukdami nuimkite adatos dangtelį (H paveikslas).

Adatos smaigalyje galite pamatyti skysčio lašą. Tai normalu.

Nuimant adatos dangtelį, švirkšto **negalima** laikyti už stūmoklio kotelio ar stūmoklio galvutės.

Jeigu adata pažeista, užpildyto švirkšto naudoti **negalima**.

Jeigu nuėmus adatos dangtelį užpildytas švirkštas nukrito, jo naudoti negalima.



H paveikslas

8. Suimkite odą

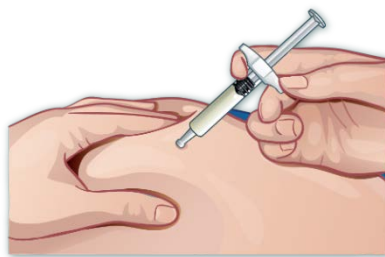
Laisva ranka injekcijos vietoje suimkite odą į raukšlę (I paveikslas).



I paveikslas

9. Įdurkite adatą

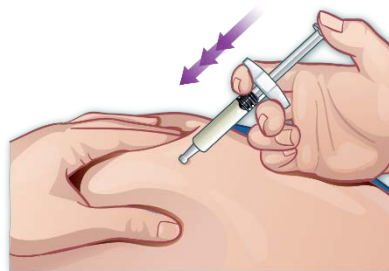
Greitu, stipriu judesiu įdurkite adatą į injekcijos vietą, nesiliesdami prie stūmoklio galvutės. Adatą reikia durti 45 laipsnių kampu odos paviršiaus atžvilgiu (J paveikslas).



J paveikslas

10. Suleiskite Waylivra

Laikydami švirkštą ir uždėję nykštį ant stūmoklio, suleiskite skystį, **lėtai stumdami** stūmoklį iki galo, kol švirkštas bus visiškai tuščias (K ir L paveikslai).



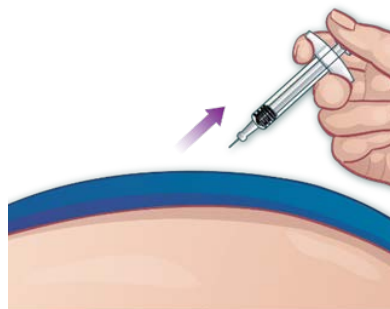
K paveikslas



L paveikslas

11. Ištraukite adatą

Traukdami tuo pačiu kampu kaip įdūrėte, ištraukite adatą iš injekcijos vietos (M paveikslas).



M paveikslas

Po injekcijos

12. Panaudotą švirkštą išmeskite į aštrių atliekų talpą

Po injekcijos nedelsdami išmeskite panaudotą švirkštą, kaip nurodė sveikatos priežiūros specialistas; paprastai nurodoma ją išmesti į aštrių atliekų talpą (N paveikslas), atliekant toliau išvardytus veiksmus.

Suleidę vaistą, išmeskite adatos dangtelį.

Dangtelio **negalima** pakartotinai uždėti ant švirkšto.

Jei neturite aštrių atliekų talpos, galite naudotis buitinių atliekų talpa, kuri yra:

- pagaminta iš patvaraus plastiko,
- ją galima uždengti sandariu, dūriams atspariu dangčiu, kad į išorę negalėtų patekti aštrių atliekų,
- vertikali ir stabili naudojant,
- nepralaidi skysčio nuotėkoms,
- tinkamai paženklinta įspėjant, kad talpos viduje yra pavojingų atliekų.

Kai aštrių atliekų talpa beveik prisipildys, reikės laikytis visuomenėje priimtų tinkamo aštrių atliekų talpos išmetimo reikalavimų. Gali būti specialių vietos teisės aktų, numatančių, kaip reikia išmesti panaudotas adatas ir švirkštus. Norėdami gauti išsamesnės informacijos, kaip išmesti aštrias atliekas savo gyvenamoje vietoje, klauskite vaistininko arba apsilankykite vietos visuomenės sveikatos valstybiniame tinklalapyje (jeigu toks yra).

Panaudotų aštrių atliekų talpos **negalima** išmesti su buitinėmis atliekomis.

Panaudotų aštrių atliekų talpos **negalima** perdirbti.

Aštrių atliekų talpą visada laikykite atokiau nuo vaikų ir naminių gyvūnų.



N paveikslas

13. Prižiūrėkite injekcijos vietą

Jei toje vietoje, kur leidote vaistus, pamatysite kraujo, šią vietą lengvai prispauskite steriliu vatos gumuliuku arba marlės tamponu ir, jei reikia, uždėkite tvarstį (O paveikslas).

Suleidus vaistų, šios vietos **negalima** trinti.



O paveikslas

Be to, injekcijos vietoje galima uždėti ledo, kad sumažėtų skausmas, paraudimas ar nepatogumo jausmas (P paveikslas).



P paveikslas

Laikymas

Laikymo informacija

Pirmą kartą gavus Waylivra, užpildytus švirkštus reikia laikyti jų pakuotėse šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje).

Waylivra ne ilgiau kaip 6 savaites galima laikyti kambario temperatūroje (8 °C – 30 °C), išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Šiuo 6 savaičių laikotarpiu vaistą galima laikyti arba kambario temperatūroje, arba įdėti atgal į šaldytuvą.

Waylivra užpildyto švirkšto **negalima** užšaldyti.

Kol dar nesate pasiruošę leisti vaisto, **negalima** išimti švirkšto iš pakuotės ar nuimti adatos dangtelio.

Jei pirmą kartą išėmę iš šaldytuvo, šio vaisto nesuvartojote per 6 savaites, nedelsdami jį išmeskite. Kad būtumėte tikri, pažiūrėkite datą, kurią užrašėte ant dėžutės.