

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Waylivra 285 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml satur 200 mg volanesorsena nātrija sāls, kas atbilst 190 mg volanesorsena (*Volanesorsenum*).

Katra vienas devas pilnšļirce satur 285 mg volanesorsena 1,5 ml šķīdumā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs, bezkrāsains līdz nedaudz dzeltens šķīdums ar pH apmēram 8 un osmolalitāti 363-485 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Waylivra ir indicēta kā diētas papildinājums pieaugušiem pacientiem ar ģenētiski apstiprinātu ģimenes hilomikronēmijas sindromu (ĢHS), kuriem pastāv augsts pankreatīta risks un kuriem atbildes reakcija uz diētu un triglicerīdu līmeni pazeminošu terapiju nav bijusi pietiekama.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ārstēšana ir jāuzsāk un jāturpina ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze pacientu ar ĢHS ārstēšanā. Pirms Waylivra lietošanas uzsākšanas ir jāizslēdz vai attiecīgi jānovērš sekundāri hipertrigliceridēmijas cēloņi (piemēram, nekontrolēts cukura diabēts, hipotireoze).

Ieteicamā sākumdeva ir 285 mg tilpumā 1,5 ml injicējot subkutāni vienu reizi nedēļā 3 mēnešus. Pēc 3 mēnešiem devas lietošanas biežums jāsamazina līdz 285 mg ik pēc 2 nedēļām.

Tomēr ārstēšana ir jāpārtrauc pacientiem līdz ar triglicerīdu līmeņa samazināšanos serumā <25% vai pacientiem, kuru triglicerīdu līmenis serumā nesasniedz mazāk par 22,6 mmol/l pēc 3 mēnešiem, lietojot 285 mg volanesorsena katru nedēļu.

Pēc 6 mēnešu ārstēšanas ar volanesorsenu ir jāapsver devas lietošanas biežuma palielināšana līdz 285 mg vienu reizi nedēļā, ja atbildes reakcija attiecībā uz seruma triglicerīdu līmeņa samazināšanu nav bijusi pietiekama pēc pieredzējušā uzraugošā speciālista atzinuma, un ja trombocītu skaits ir normas robežās. Ja pēc 9 mēnešiem lielākā deva 285 mg vienu reizi nedēļā nenodrošina ievērojamu papildu triglicerīdu līmeņa pazemināšanos, pacientiem deva atkārtoti jāsamazina, titrējot līdz 285 mg ik pēc 2 nedēļām.

Pacientiem jāsniedz norādījumi ievadīt injekciju vienā un tajā pašā nedēļas dienā, saskaņā ar medicīniski noteikto ievadīšanas biežumu.

Ja deva tiek izlaista un tas tiek pamanīts 48 stundu laikā, pacientam jānorāda ievadīt izlaisto devu pēc iespējas ātrāk. Ja izlaistā deva netiek pamanīta 48 stundu laikā, tā ir jāizlaiž un jāievada nākamā plānotā injekcija.

Trombocītu līmeņa novērošana un devu pielāgošana

Pirms ārstēšanas uzsākšanas jānosaka trombocītu skaits. Ja trombocītu skaits ir mazāks par $140 \times 10^9/l$, pēc nedēļas jāveic vēl vienas analīzes, lai veiktu atkārtotu novērtējumu. Ja, veicot otras analīzes, trombocītu skaits saglabājas zem $140 \times 10^9/l$, Waylivra lietošanu uzsākt nedrīkst (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pēc ārstēšanas uzsākšanas pacientu trombocītu līmenis jānovēro vismaz reizi divās nedēļās, atkarībā no trombocītu līmeņa.

Ārstēšana un novērošana jāpielāgo atbilstoši 1. tabulā sniegtajām laboratoriskajām vērtībām.

Visiem pacientiem, kuriem devas lietošana uz laiku apturēta vai pārtraukta smagas trombocitopēnijas dēļ, rūpīgi jāapsver ārstēšanas atsākšanas ieguvumi un riski pēc trombocītu skaita $\geq 100 \times 10^9/l$ sasniegšanas. Pacientiem, kuriem ārstēšana tikusi pārtraukta, pirms ārstēšanas atsākšanas jākonsultējas ar hematologu.

1. tabula. Waylivra novērošanas un ārstēšanas ieteikumi

Trombocītu skaits ($\times 10^9/l$)	Deva (285 mg pilnšļirce)	Novērošanas biežums
Normāls (≥ 140)	Sākotnēja deva: katru nedēļu Pēc 3 mēnešiem: ik pēc 2 nedēļām	Ik pēc 2 nedēļām
100 līdz 139	Ik pēc 2 nedēļām	Vienu reizi nedēļā
75 līdz 99	Apturiet ārstēšanu ≥ 4 nedēļas, un atsāciet ārstēšanu, kad trombocītu līmenis $\geq 100 \times 10^9/l$	Vienu reizi nedēļā
50 līdz 74 ^a	Apturiet ārstēšanu ≥ 4 nedēļas, un atsāciet ārstēšanu, kad trombocītu līmenis $\geq 100 \times 10^9/l$	Ik pēc 2-3 dienām
Mazāk par 50 ^{a, b}	Apturiet ārstēšanu, ieteicama glikokortikosteroīdu terapija	Katru dienu

^a Ieteikumus par antitrombocītu līdzekļu/nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL)/antikoagulantu lietošanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

^b Lai pārskatītu ieguvumu/riska attiecību iespējamai turpmākai ārstēšanai ar volanesorsenu, nepieciešama hematologa konsultācija.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāka populācija

Gados vecākiem pacientiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama. Klīniskie dati par pacientiem 65 vai vairāk gadu vecumā ir ierobežoti (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Sākumdevas pielāgošana pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem lietošanas drošums un efektivitāte nav pierādīti, un šie pacienti rūpīgi jānovēro.

Aknu darbības traucējumi

Šīs zāles nav pētītas pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Šīs zāles netiek metabolizētas ar citohroma P450 enzīmu sistēmu aknās, tāpēc maz ticams, ka pacientiem ar aknu darbības traucējumiem būs nepieciešama devas pielāgošana.

Pediātriskā populācija

Šo zāļu drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Šīs zāles ir paredzētas tikai subkutānai lietošanai. Tās nedrīkst ievadīt intramuskulāri vai intravenozi.

Katra pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Waylivra pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda. Šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam līdz nedaudz dzeltenam. Ja šķīdums ir duļķains vai satur redzamas daļiņas, šo saturu nedrīkst injicēt un zāles jāatgriež aptiekā.

Pirmā injekcija, ko ievada pacients vai aprūpētājs, jāveic atbilstoši kvalificēta veselības aprūpes speciālista vadībā. Pacienti un/vai aprūpētāji jāapmāca, kā ievadīt šīs zāles, saskaņā ar pacienta lietošanas instrukciju.

Pirms injekcijas pilnšļircei jāļauj sasniegt istabas temperatūru. Tā ir jāizņem no ledusskapja (2° līdz 8°C) vismaz 30 minūtes pirms lietošanas. Citas sasildīšanas metodes izmantot nedrīkst. Redzēt lielu gaisa burbuli ir normāli. Nedrīkst mēģināt atbrīvoties no gaisa burbuļa.

Ir svarīgi mainīt injekcijas vietas. Injekcijas vietas ietver vēderu, augšstilba augšējo apgabalu vai augšdelma ārpusi. Ja injicēts tiek augšdelmā, injekciju jāveic kādam citam. Jāizvairās no injekcijas vidukļa zonā vai citās vietās, kur apgērbs var radīt spiedienu vai rīvēšanos. Šīs zāles nedrīkst injicēt tetovējumos, dzimumzīmēs, ādas plankumos, kas ir no dzimšanas, sasitumos, izsitumos vai vietās, kur āda ir jutīga, apsārtusi, cieta, ar zilumu, bojāta, apdegusi vai iekaisusi.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Hroniska vai neizskaidrojama trombocitopēnija. Ārstēšanu nedrīkst uzsākt pacientiem ar trombocitopēniju (trombocītu skaits $<140 \times 10^9/l$).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Trombocitopēnija

Waylivra lietošana ļoti bieži ir saistīta ar trombocītu skaita samazināšanos pacientiem ar ĢHS, kas var izraisīt trombocitopēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar mazāku ķermeņa masu (mazāku nekā 70 kg), ārstējoties ar šīm zālēm, var būt lielāka nosliece uz trombocitopēniju. Rūpīga trombocitopēnijas novērošana ir svarīga, ārstējot pacientus ar ĢHS ar šīm zālēm (skatīt 4.2. apakšpunktu). Novērošanas biežuma un devu pielāgošanas ieteikumi ir norādīti 1. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja trombocītu līmenis ir $<75 \times 10^9/l$, jāapsver antitrombocītu zāļu/NPL/antikoagulantu lietošanas pārtraukšana. Ja trombocītu līmenis ir $<50 \times 10^9/l$, ārstēšana ar šīm zālēm jāpārtrauc (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem jānorāda nekavējoties ziņot savam ārstam, ja viņiem rodas jebkādas asiņošanas pazīmes, kas var ietvert petehijas, spontānu zilumu rašanos, subkonjunktīvas asiņošanu vai citu neparastu

asiņošanu (tostarp deguna asiņošanu, asiņošanu no smaganām, izkārnījumos vai neparasti smagu menstruālo asiņošanu), kakla stīvumu, netipiski stipras galvassāpes vai jebkādu ilgstošu asiņošanu.

ZBL-H līmenis

Ārstējoties ar Waylivra, ZBL-H līmenis var paaugstināties, bet parasti tas saglabājas normas robežās.

Toksiska ietekme uz nierēm

Pēc volanesorsena un citu subkutāni vai intravenozi ievadāmu antisense oligonukleotīdu ievadīšanas novērota toksiska ietekme uz nierēm. Ieteicams reizi ceturksnī uzraudzīt nefrotoksicitātes pazīmes, izmantojot parastās urīna analīzes ar urīna testa strēmēlēm. Pozitīva testa gadījumā jāveic plašāks nieru funkcijas novērtējums, tostarp kreatinīna līmeņa serumā noteikšana un diennakts urīna savākšana, lai kvantificētu proteīnūrijas apmēru un novērtētu kreatinīna klīrensu. Ārstēšana jāpārtrauc, ja tiek noteikta proteīnūrija ≥ 500 mg diennakts laikā vai kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā $\geq 0,3$ mg/dl ($26,5 \mu\text{mol/l}$), kas ir lielāka par normālā diapazona maksimālo rādītāju (NDMR), vai kreatinīna klīrenss, kas aprēķināts pēc *CKD-EPI* vienādojuma, ir ≤ 30 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$. Ārstēšana jāpārtrauc arī jebkādu nieru darbības traucējumu klīnisko simptomu vai pazīmju dēļ, līdz tiek veikti iepriekš aprakstītie apstiprinošie novērtējumi.

Toksiska ietekme uz aknām

Pēc citu subkutāni vai intravenozi ievadāmu antisense oligonukleotīdu ievadīšanas novērota aknu enzīmu līmeņa palielināšanās. Reizi ceturksnī jāuzrauga hepatotoksicitāte, nosakot aknu enzīmu un bilirubīna līmeni serumā. Ārstēšana ir jāpārtrauc, ja ALAT vai ASAT līmenis vienu reizi ir palielinājies >8 x NDMR, vai ja līmenis palielinājies >5 x NMDR un saglabājies ≥ 2 nedēļas, vai pie mazākas ALAT vai ASAT līmeņa palielināšanās, kas radusies vienlaicīgi ar kopējo bilirubīnu >2 x NMDR vai starptautisko normalizēto attiecību (INR) $>1,5$. Ārstēšana jāpārtrauc arī jebkādu aknu darbības traucējumu vai hepatīta klīnisko simptomu vai pazīmju dēļ.

Imunogenitāte un iekaisums

Anti-zāļu antivielu klātbūtne nebija saistīta ar liecībām par drošuma profila vai klīniskās atbildes reakcijas izmaiņām. Ja ir aizdomas par anti-zāļu antivielu veidošanos ar klīniski nozīmīgu iedarbību, sazinieties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku, lai pārrunātu antivielu pārbaudi.

Iekaisuma uzraudzība jānovērtē, reizi ceturksnī novērtējot eritrocītu grimšanas ātrumu (EGĀ).

Nātrija saturs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 285 mg devā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniskie zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Nav sagaidāma klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība starp volanesorsenu un citohroma P450 (CYP) enzīmu substrātiem, induktoriem vai inhibitoriem, un zāļu transportieriem. Nav zināms, vai volanesorsena izraisītā triglicerīdu līmeņa samazināšanās un tai potenciāli sekojošā iekaisuma samazināšanās izraisa CYP enzīmu ekspresijas normalizēšanos.

Klīniskajos pētījumos šīs zāles lietotas kopā ar fibrātiem un zivju eļļām, bez ietekmes uz zāļu farmakodinamiku vai farmakokinētiku. Klīniskās programmas laikā netika novērotas nevēlamas blakusparādības, kas saistītas ar zāļu-zāļu mijiedarbību, taču šis novērojums ir balstīts uz ierobežotiem datiem.

Nav zināma šo zāļu ietekme, lietojot kopā ar alkoholu vai zālēm, par kurām ir zināms, ka tās varētu izraisīt toksicitāti aknās (piemēram, paracetamolu). Ja parādās aknu toksicitātes pazīmes un simptomi, jāpārtrauc aknu toksicitāti izraisošo zāļu lietošana.

Antitrombotiskie līdzekļi un zāles, kas var samazināt trombocītu skaitu

Nav zināms, vai vienlaicīgi lietojot volanesorsenu un antitrombotiskos līdzekļus vai zāles, kas var samazināt trombocītu skaitu vai ietekmēt trombocītu darbību, palielina asiņošanas risku. Ja trombocītu līmenis ir $<75 \times 10^9/l$, jāapsver antitrombocītu zāļu/NPL/antikoagulantu lietošanas pārtraukšana un ja trombocītu līmenis ir $<50 \times 10^9/l$, ārstēšana ar šīm zālēm ir jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par volanesorsena lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no šo zāļu lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Neklīniskos pētījumos zīdošām pelēm volanesorsena līmenis pienā bija ļoti zems. Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par volanesorsena izdalīšanos pienā ļoti nelielā daudzumā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā). Šo zāļu iekšķīgas lietošanas zemās biopieejamības dēļ tiek uzskatīts par maz ticamu, ka zemā koncentrācija pienā varētu izraisīt sistēmisku ietekmi.

Nav zināms, vai volanesorsens vai metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem zīdaiņiem.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Klīniskie dati par šo zāļu ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav pieejami. Volanesorsenam nebija ietekmes uz fertilitāti pelēm.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Volanesorsens neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos pacientiem ar ĢHS visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ārstēšanas laikā bija samazināts trombocītu skaits, kas radās 29% pacientu, trombocitopēnija, kas radās 21% pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu), un reakcijas injekcijas vietā, kas pivotālajos pētījumos tika novērotas 82% pacientu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

2. tabulā parādītas nevēlamās blakusparādības no 3. fāzes pētījumiem ar pacientiem ar ĢHS, kuri saņēma volanesorsenu subkutāni.

Nevēlamo blakusparādību biežums definēts, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to smaguma samazinājuma secībā.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādību kopsavilkums klīniskajos pētījumos pacientiem ar GHS (N=87)

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija	Leikopēnija Limfopēnija Eozinofīlija Imūnā trombocitopēniskā purpura Spontāna hematoma
Imūnās sistēmas traucējumi		Imunizācijas reakcija Paaugstināta jutība Seruma slimībai līdzīga reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Cukura diabēts
Psihiskie traucējumi		Bezmiags
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Ģībonis Hipoestēzija Presinkope Tīklenes migrēna Reibonis Trīce
Acu bojājumi		Konjunktīvas asiņošana Neskaidra redze
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija Asiņošana Hematoma Karstuma viļņi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības		Aizdusa Rīkles tūska Sēkšana Deguna asiņošana Klepus Deguna gļotādas tūska
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Slikta dūša Caureja Vemšana Vēdera uzpūšanās Sāpes vēderā Sausums mutē Smaganu asiņošana Asiņošana no mutes dobuma Pieauss siekalu dziedzeru palielināšanās Dispepsija Smaganu pietūkums
Ādas un zemādas audu bojājumi		Eritēma Nieve Izsitumi Nātrene Hiperhidroze Petehijas Ekhimozes Svīšana naktī Papula

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži
		Ādas hipertrofija Sejas pietūkums
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija	Artralģija Sāpes ekstremitātēs Artrīts Skeleta-muskuļu sāpes Muguras sāpes Kakla sāpes Žokļa sāpes Muskuļu spazmas Locītavu stīvums Miozīts Perifērais artrīts
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Hematūrija Proteinūrija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Eritēma injekcijas vietā Sāpes injekcijas vietā Pietūkums injekcijas vietā Krāsas maiņa injekcijas vietā Sacietējums injekcijas vietā Nieze injekcijas vietā Asinsizplūduma veidošanās injekcijas vietā Drebuļi Tūska injekcijas vietā	Hematoma injekcijas vietā Astēnija Nogurums Reakcija injekcijas vietā Drudzis Hipoestēzija injekcijas vietā Asiņošana injekcijas vietā Siltuma sajūta injekcijas vietā Sausums injekcijas vietā Bālums injekcijas vietā Nātrene injekcijas vietā Pūslīši injekcijas vietā Savārgums Karstuma sajūta Gripai līdzīgi simptomi Diskomforts injekcijas vietā Iekaisums injekcijas vietā Veidojums injekcijas vietā Tūska Sāpes Parestēzija injekcijas vietās Krevels injekcijas vietā Papulas injekcijas vietā Izsitumi injekcijas vietā Ar sirdi nesaistītas sāpes krūšu kurvī Asiņošana asinsvada punkcijas vietā
Izmeklējumi	Samazināts trombocītu skaits	Pazemināts hemoglobīna līmenis Samazināts balto asins šūnu skaits Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs Samazināts kreatinīna nieru klīrenss Palielināts aknu enzīmu skaits

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži
		Palielināts starptautiskais normalizētais koeficients (International Normalised Ratio, INR) Paaugstināts transamināžu līmenis asinīs
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Kontūzija

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Trombocitopēnija

Pivotālā 3. fāzes pētījumā pacientiem ar ĢHS (APPROACH pētījums), 75% ĢHS pacientu, kuri tika ārstēti ar volanesorsenu, un 24% placebo pacientu novēroja apstiprinātu trombocītu skaita samazināšanos līdz līmenim, kas bija zemāks par normas robežu ($140 \times 10^9/l$). 47% pacientu, kuri tika ārstēti ar volanesorsenu, novēroja apstiprinātu samazināšanos zem $100\,000\text{ mm}^3$, salīdzinājumā ar placebo pacientiem, kuriem tas netika novērots. APPROACH pētījumā 5 pacienti, kuri pārtrauca terapiju trombocītu līmeņa dēļ, ietvēra 2 pacientus ar trombocītu skaitu $<25 \times 10^9/l$ un 3 ar trombocītu skaitu no $50 \times 10^9/l$ līdz $75 \times 10^9/l$. Šajā pētījumā arī tika ziņots par samazinātu trombocītu skaitu 11 (33%) pacientu, kuri tika ārstēti ar volanesorsenu, salīdzinot ar 1 (3%) pacientu placebo grupā, un trombocitopēniju attiecīgi 4 (12%) pacientiem, salīdzinot ar nevienu pacientu placebo grupā.

Atklātā pagarinājuma pētījumā (CS7) apstiprināta trombocītu skaita samazināšanās zem normas ($140 \times 10^9/l$) kopumā tika novērota 52 (79%) pacientiem, tostarp 37 (74%) pacientiem iepriekš neārstētu pacientu grupā. Apstiprināta samazināšanās līdz mazāk par $100 \times 10^9/l$ tika novērota kopumā 33 (50%) pacientiem, tostarp 24 (48%) iepriekš neārstētiem pacientiem. Atklātā pagarinājuma pētījumā 11 pacienti pārtrauca ārstēšanu trombocitopēnijas un ar trombocītiem saistītu notikumu dēļ. Nevienam no šiem pacientiem nenovēroja smagus asiņošanas notikumus, un visiem trombocītu skaits normalizējās pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas un glikokortikoīdu ievadīšanas, ja tas bija medicīniski indicēts. Šajā atklātajā pagarinājuma pētījumā par samazinātu trombocītu skaitu tika ziņots 16 (24%) un trombocitopēniju tika ziņots 14 (21%) pacientu.

APPROACH pētījuma un CS7 pētījuma apkopotie dati liecina, ka par samazinātu trombocītu skaitu tika ziņots 25 (29%) pacientu un par trombocitopēniju tika ziņots 18 (21%) pacientu.

Imunogenitāte

3. fāzes klīniskajos pētījumos (CS16 un APPROACH) 16% un 33% pacientu, kuri tika ārstēti ar volanesorsenu, bija pozitīvas antivielu pret zālēm analīzes attiecīgi 6. un 12. ārstēšanas mēnesī. Nebija pierādījumu attiecībā uz izmaiņām drošuma profilā vai klīniskajā atbildes reakcijā saistībā ar antivielu pret zālēm klātbūtni, tomēr šis novērojums ir balstīts uz ierobežotiem ilgtermiņa datiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Reakcijas injekcijas vietā

Reakcijas injekcijas vietā, kas tika definētas kā jebkādas lokālas ādas reakcijas injekcijas vietā, kas saglabājās vairāk nekā 2 dienas, tika novērotas 79% ar volanesorsenu ārstētiem pacientu, kuri piedalījās APPROACH pētījumā, un 81% pacientu tā atklātajā pagarinājumā (CS7). Reakcija injekcijas vietā abos pētījumos radās 80% pacientu, kuri tika ārstēti ar volanesorsenu. Kopumā 82% pacientu, kuri tika ārstēti ar volanesorsenu, pētījuma laikā novēroja vismaz 1 reakciju injekcijas vietā salīdzinājumā ar placebo grupu, kurā tās netika novērotas. Šīs lokālās reakcijas galvenokārt bija vieglas, un parasti tās sastāvēja no 1 vai vairākām šādām reakcijām: eritēma, sāpes, nieze vai lokāls pietūkums. Reakcijas injekcijas vietā netika novērotas pie visām injekcijām, un tās izraisīja 1 pacienta

dalības pārtraukšanu APPROACH pētījumā un 1 pacienta dalības pārtraukšanu atklātā pagarinājuma pētījumā (CS7).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav klīniskas pieredzes par šo zāļu pārdozēšanu. Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jānovēro un pēc vajadzības jālieto uzturoša terapija. Sagaidāms, ka pārdozēšanas simptomi būs ierobežoti ar vispārīgiem simptomiem un reakcijām injekcijas vietā.

Ieguvums no hemodialīzes ir maz ticams, ņemot vērā, ka volanesorsens ātri izdalās šūnās.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: lipīdus modificējoši līdzekļi, citi seruma lipīdus modificējošie līdzekļi, ATĶ kods: C10AX18

Darbības mehānisms

Volanesorsens ir antisense oligonukleotīds, kas izstrādāts, lai kavētu apoC-III veidošanos. ApoC-III ir proteīns, par kuru zināms, ka tas regulē gan triglicerīdu metabolizēšanos, gan hilomikronu un citu ar triglicerīdiem bagātu lipoproteīnu aknu klīrensu. Volanesorsena selektīvā saistīšanās ar apoC-III mesendžera ribonukleīnskābi (mRNA) 3' netranslētajā reģionā, bāzes pozīcijā 489-508 izraisa mRNA degradāciju. Šī saistīšanās novērš proteīna apoC-III translāciju, tādējādi noņemot triglicerīdu klīrensa inhibitoru un veicinot metabolismu caur ceļu, kas ir neatkarīgs no LPL.

Farmakodinamiskā iedarbība

Waylivra ietekme uz lipīdu parametriem

APPROACH 3. fāzes klīniskajā pētījumā ar pacientiem ar ĢHS, Waylivra samazināja triglicerīdu, kopējā holesterīna, ne-ABL holesterīna, apoC-III, apoB-48 un hilomikrona triglicerīdu līmeni un palielināja ZBL-H, ABL-H un apoB līmeni tukšā dūšā (skatīt 3. tabulu).

3. tabula. Lipīdu vidējais rādītājs sākumstāvoklī un procentuālās izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 3. mēnesim

Lipīdu rādītājs (apoC-III, apoB, apoB-48 vērtības izteiktas g/l; holesterīna, triglicerīdu vērtības izteiktas mmol/l)	Placebo (N=33)		Volanesorsens 285 mg (N=33)	
	Sākumstāvoklis	% izmaiņas	Sākumstāvoklis	% izmaiņas
Triglicerīdi	24,3	+24%	25,6	-72%
Kopējais holesterīns	7,3	+13%	7,6	-39%
ZBL-H	0,72	+7%	0,73	+139%
ABL-H	0,43	+5%	0,44	+45%
Ne-ABL-H	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%
Hilomikrona triglicerīdi	20	+38%	22	-77%

Sirds elektrofizioloģija

Zāļu koncentrācijā, kas 4,1 reizes pārsniedza maksimālo koncentrāciju plazmā (C_{max}), lietojot maksimālo ieteicamo devu (285 mg subkutāna injekcija), volanesorsens nepaildzināja QT (QTc) intervālu, kam veiktas korekcijas attiecībā uz sirdsdarbības ātrumu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

APPROACH pētījums pacientiem ar ĢHS

APPROACH pētījums bija randomizēts, dubultakls, placebo kontrolēts 52 nedēļu daudzcentru klīniskais pētījums par 66 pacientiem ar ĢHS, kurā tika novērtēts volanesorsena 285 mg iedarbība, ievadot to subkutānas injekcijas veidā (33 pacientus ārstēja ar volanesorsenu, 33 ar placebo). Galvenie iekļaušanas kritēriji bija diagnosticēta ĢHS (1. tipa hiperlipoproteinēmija) kombinācijā ar hilomikronēmiju anamnēzē, par ko liecināja dokumentēts pienains serums vai dokumentēts triglicerīdu rādītājs ≥ 880 mg/dl tukšā dūšā.

Diagnosticēta ĢHA iekļāva nepieciešamību dokumentēt vismaz vienu no sekojošiem:

a) Apstiprināta homozigota, salikta heterozigota vai dubulta heterozigota 1. tipu izraisošām gēnu mutācijām, par kurām zināms, ka tās izraisa funkciju zudumu (piemēram, LPL, APOC2, GPIHBP1 vai LMF1)

b) LPL aktivitāte plazmā $\leq 20\%$ no normas pēc heparīna lietošanas.

Pacienti, kuri lietoja Glybera 2 gadu laikā pirms skrīninga, tika izslēgti no pētījuma.

Deviņpadsmit no 33 pacientiem volanesorsena grupā pabeidza 12 mēnešus ilgu pētījuma zāļu lietošanu. Trīspadsmit no šiem pacientiem pētījumā tika veikta devas pielāgošana/uz laiku apturēta lietošana. No šiem 13 pacientiem, 5 bija nepieciešams uz laiku apturēt devas lietošanu, 5 tika veikta devas pielāgošana un 3 tika gan uz laiku apturēta devas lietošana, gan veikta devas pielāgošana.

Vidējais vecums bija 46 gadi (diapazonā no 20 – 75 gadiem, 5 pacienti vecumā ≥ 65 gadi), 45% bija vīrieši, 80% bija baltās rases, 17% bija aziāti un 3% bija citas rases pārstāvji. Vidējais ķermeņa masas indekss bija 25 kg/m². 76% pacientu tika ziņots par dokumentētu akūtu pankreatītu anamnēzē un 15% pacientu tika ziņots par cukura diabētu anamnēzē, 21% pacientu anamnēzē bija dokumentēta *lipaemia retinalis*, un 23% pacientu anamnēzē bija dokumentēta izsitumu ksantoma. Mediānais vecums diagnozes noteikšanas brīdī bija 27 gadi un 23% pacientu bija zināms ĢHS ģenētiskās mutācijas trūkums.

Pētījuma uzsākšanas brīdī 55% pacientu saņēma lipīdu līmeni pazeminošu terapiju (48% lietoja fibrātus, 29% lietoja zivju eļļas, 20% lietoja HMG-CoA reduktāzes inhibitorus), 27% lietoja pretsāpju zāles, 20% lietoja trombocītu agregācijas inhibitorus un 14% lietoja uztura bagātinātājus. Lipīdu līmeni pazeminošās terapijas visā pētījuma laikā nemainījās. Pacientiem bija aizliegts saņemt plazmas aferēzi 4 nedēļu laikā pirms skrīninga vai pētījuma laikā. 11% pacientu iepriekš bija saņēmuši lipoproteīna lipāzes deficīta gēnu terapiju (t.i., alipogēna tiparvoveku), vidēji 8 gadus pirms šī pētījuma uzsākšanas. Pēc 6 nedēļu ilga, uz diētu balstīta iesākšanas perioda vidējais triglicerīdu līmenis tukšā dūšā sākumstāvoklī bija 2209 mg/dl (25,0 mmol/l). Pētījuma laikā diētas un alkohola ierobežojumu ievērošana tika veicināta periodiskās konsultāciju sesijās.

Waylivra izraisīja statistiski nozīmīgu triglicerīdu līmeņa samazināšanos salīdzinājumā ar placebo primārajā efektivitātes mērķa kritērijā, kas tika definēts kā procentuālās triglicerīdu līmeņa izmaiņas tukšā dūšā no sākumstāvokļa līdz 3. mēnesim, papildus mazākam pankreatīta gadījumu biežumam 52 nedēļu ilgajā ārstēšanas periodā *post-hoc* analīzēs (4. tabula).

Primārajā efektivitātes mērķa kritērija novērtēšanā terapijas atšķirības starp volanesorsenu un placebo lietošanu, izteiktas kā vidējās triglicerīdu līmeņa tukšā dūšā procentuālās izmaiņas, bija -94% (95% TI: -122%; -67%; $p < 0,0001$), ar samazinājumu no sākumstāvokļa par -77% (95% TI: -97; -56) pacientiem, kuri saņēma volanesorsenu, un pieaugumu no sākumstāvokļa par 18% (95% TI: -4; 39) pacientiem, kuri saņēma placebo (4. tabula).

4. tabula. Triglicerīdu līmeņa tukšā dūšā vidējās vērtības izmaiņas no sākumstāvokļa 3. fāzes placebo kontrolētā pētījuma 3. mēnesī pacientiem ar ĢHS (APPROACH)

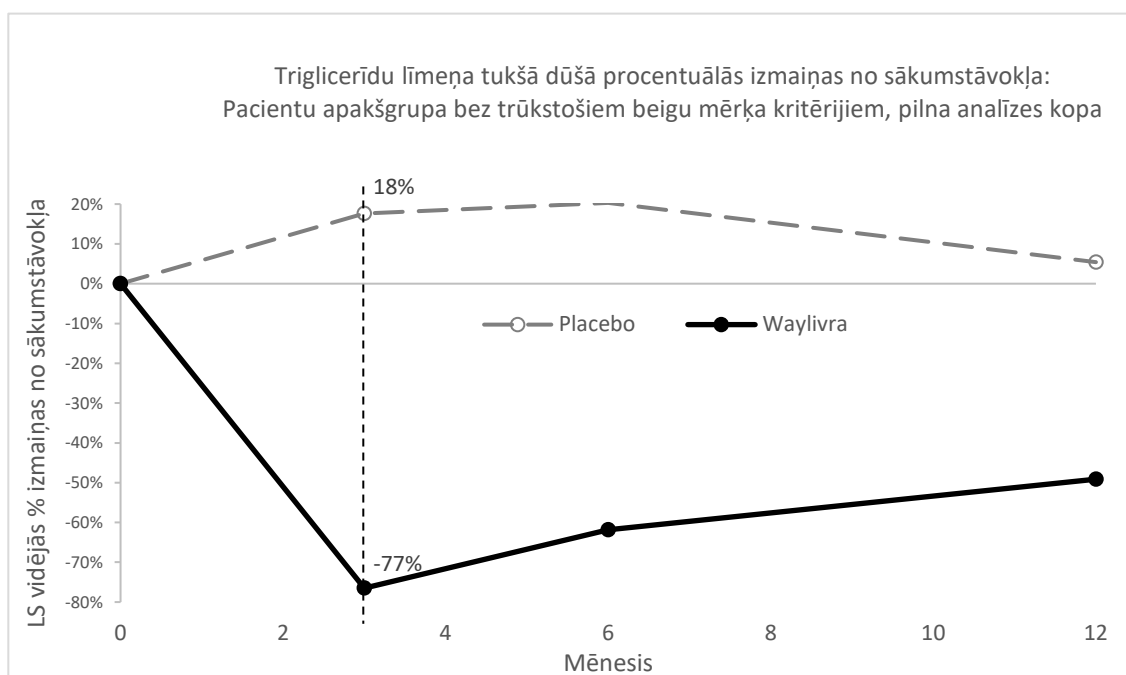
	Placebo (N=33)	Volanesorsens 285 mg (N = 33)	Relatīvā atšķirība izmaiņās salīdzinājumā ar placebo
LS vidējās procentuālās izmaiņas (95% TI)	+18% (-4; 39)	-77% (-97; -56)	-94%* (-122; -67)
LS vidējās absolūtās izmaiņas (95% TI) mg/dl vai mmol/l	+92 (-301; +486) mg/dl +1 (-3; +5) mmol/l	-1712 (-2094; -1330) mg/dl -19 (-24; -15) mmol/l	-1804 (-2306; -1302) mg/dl -20 (-26; -15) mmol/l

*p vērtība $< 0,0001$ (primārais efektivitātes mērķa kritērijs)

Starpība = LS (*least squares*, vismazāko kvadrātu) vidējā vērtība no [volanesorsena % izmaiņas – placebo % izmaiņas] (ANCOVA modelis)

Sākotnējais samazinājums bija straujš, un atšķirība no placebo tika novērota jau pēc 4 nedēļām, un maksimālā atbildes reakcija tika novērota 12. nedēļā, ar klīniski un statistiski nozīmīgu triglicerīdu līmeņa samazināšanos, kas saglabājās 52 nedēļu periodā (1. attēls). Vidējās triglicerīdu līmeņa tukšā dūšā procentuālās izmaiņas nozīmīgi atšķīrās starp volanesorsena un placebo grupām 3., 6. un 12. mēnesī. Volanesorsena grupā bija iekļauti pacienti, kuri nesaņēma visu terapijas kursu, bet kuri atgriezās uz novērtējumiem 52 nedēļu pētījuma norises laikā. Vienlaicīgi lietotu omega-3 taukskābju vai fibrātu lietošanai vai nelietošanai kā stratifikācijas faktoriem neuzrādīja nozīmīgas atšķirības ārstēšanas efektivitātē.

1. attēls. Triglicerīdu līmeņa tukšā dūšā LS vidējās procentuālās izmaiņas 3. fāzes pētījumā pacientiem ar ĢHS (APPROACH)



Attēlotas triglicerīdu līmeņa tukšā dūšā LS vidējās procentuālās izmaiņas laika no sākumstāvokļa, pamatojoties uz novērotajiem datiem.

Starpība = LS (*least squares*, vismazāko kvadrātu) vidējā vērtība no [volanesorsena % izmaiņas – placebo % izmaiņas] (ANCOVA modelis)

p vērtība no ANCOVA modeļa <0,0001 3. mēnesī (primārais efektivitātes mērķa kritērijs), 6. mēnesī un 12. mēnesī

Papildus triglicerīdu līmeņa izmaiņu efektivitātes rezultāti ir parādīti 5. tabulā. Lielākajai daļai pacientu, kuri saņēma volanesorsenu, novēroja klīniski nozīmīgu triglicerīdu līmeņa samazināšanos.

5. tabula. Triglicerīdu līmeņa izmaiņu papildus rezultāti APPROACH pētījumā (primārais mērķa kritērijs 3. mēnesī)

Rādītājs 3. mēnesī^a	Placebo (N=31)	Volanesorsens 285 mg (N=30)
Pacientu ar plazmas triglicerīdu līmeni tukšā dūšā <750 mg/dl (8,5 mmol/l) procentuālais daudzums ^{b*}	10%	77%
Pacientu ar ≥40% triglicerīdu līmeņa tukšā dūšā samazinājumu procentuālais daudzums ^{c**}	9%	88%

^a 3. mēneša mērķa kritērijs tika definēts kā 12. nedēļas (78. dienas) un 13. nedēļas (85. diena) analīžu tukšā dūšā vidējā vērtība. Ja 1 vizītes rezultāti iztrūka, par mērķa kritēriju tika izmantota otra vizīte.

^b Procentuālā aprēķina saucējs bija kopējais ĢHS pacientu skaits ar sākumstāvokļa triglicerīdu līmeni tukšā dūšā ≥750 mg/dl (vai 8,5 mmol/l) katrā terapijas grupā.

^c Procentuālā aprēķina saucējs bija kopējais pacientu skaits katrā terapijas grupā.

* p vērtība = 0,0001

**p vērtība <0,0001

P vērtības no loģistikas regresijas modeļa ar ārstēšanu, pankreatīta esamību un vienlaicīgu omega-3 taukskābju un/vai fibrātu lietošanu kā faktoriem, un logaritmiski pārveidotu sākumstāvokļa triglicerīdu līmeni tukšā dūšā kā kovariātu.

APPROACH pētījumā pankreatīta skaitliskais sastopamības biežums ar volanesorsenu ārstētiem pacientiem bija mazāks salīdzinājumā ar placebo grupu (3 pacienti, 4 gadījumi placebo grupā ar 33 pacientiem pret 1 pacientu, 1 gadījumu volanesorsena grupā ar 33 pacientiem).

Analīze pacientiem ar atkārtotiem pankreatīta gadījumiem anamnēzē (≥2 gadījumi 5 gadu laikā pirms 1. pētījuma dienas) uzrādīja būtisku pankreatīta lēkmju samazinājumu ar volanesorsenu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo ārstētiem pacientiem (p=0,0242). Volanesorsena grupā no 7 pacientiem, kuriem bija formāli diagnosticētas 24 pankreatīta lēkmes iepriekšējos 5 gados, neviens no pacientiem 52 nedēļu ārstēšanas perioda laikā nepiedzīvoja pankreatīta lēkmi. Placebo grupā no 4 pacientiem, kuriem tika noteiktas 17 pankreatīta lēkmes iepriekšējos 5 gados, 52 nedēļu ārstēšanas perioda laikā 3 pacientiem novēroja 4 pankreatīta lēkmes.

Atklāts pagarinājuma pētījums pacientiem ar ĢHS

CS7 ir daudzcentru, atklāts 3. fāzes pagarinājuma pētījums, kas paredzēts, lai novērtētu volanesorsena devu drošumu un efektivitāti un lietošanas ilguma pagarināšanu pacientiem ar ĢHS. Visi pacienti, kuri ir uzsākuši dalību, piedalījās vai nu APPROACH pētījumā, vai CS16 pētījumā, vai arī bija pirmreizēji diagnosticēti ĢHS pacienti, kuriem bija veikts piemērotības novērtējums pirms volanesorsena lietošanas uzsākšanas pa 285 mg vienu reizi nedēļā, vai ar samazinātu devu drošības vai panesamības iemeslu dēļ, kas viņiem tika noteikti indeksa pētījumā. Kopumā šajā pētījumā ir ārstēti 68 pacienti, tai skaitā 51 pacients, kas iepriekš nav saņēmis ārstēšanu ar pētījuma zālēm, 14 pacienti, kas bija saņēmuši volanesorsenu CS6 pētījumā un 3 pacienti, kas iepriekš bija saņēmuši volanesorsenu CS16 pētījumā. Piecdesmit pacientiem ir uz laiku apturēta devu lietošana, 45 pacientiem devas tikušas pielāgotas un 41 pacientam ir gan uz laiku apturēta devu lietošana, gan veikta devas pielāgošana.

Pētījuma CS7 dati ir sniegti 6. tabulā. Procentuālās triglicerīdu līmeņa tukšā dūšā izmaiņas no indeksa pētījuma sākumstāvokļa līdz atklātā pētījuma 3. mēnesim APPROACH-volanesorsena un CS16-volanesorsena grupu pacientiem bija attiecīgi -49,2% un -64,9%. Procentuālās triglicerīdu līmeņa tukšā dūšā izmaiņas no indeksa pētījuma sākumstāvokļa līdz atklātā pētījuma 6. mēnesim, 12. mēnesim un 24. mēnesim APPROACH-volanesorsena grupas pacientiem bija attiecīgi -54,8%, -35,1% un -50,2%.

6. tabula. Triglicerīdu līmeņa tukšā dūšā kopsavilkums (vidējais (standartnovirze, vidējās vērtības standartklūda), mg/dl) CS7 pētījumā laika gaitā (N=68)

Laika punkts	Grupa, kas iepriekš nebija saņēmusi ārstēšanu ar pētījuma zālēm (atklātā pētījuma sākumstāvoklis ^a , N=51)			APPROACH-volanesorsena grupa (indeksa pētījuma sākumstāvoklis ^a , N=14)			CS16-volanesorsena grupa (indeksa pētījuma sākumstāvoklis ^a , N=3)		
	n	Novērtotā vērtība	% izmaiņas no sākumstāvokļa	n	Novērtotā vērtība	% izmaiņas no sākumstāvokļa	n	Novērtotā vērtība	% izmaiņas no sākumstāvokļa
Sākumstāvoklis ^a	51	2341 (1193; 167)	-	14	2641 (1228; 328)	-	3	2288 (1524; 880)	-
3. mēnesis	47	804 (564; 82)	-59,8 (37,0; 5,4)	14	1266 (812; 217)	-49,2 (34,8; 9,3)	3	855 (651; 376)	-64,9 (9,1; 5,3)
6. mēnesis	49	1032 (695; 99)	-45,5 (42,9; 6,1)	13	1248 (927; 257)	-54,8 (23,8; 6,6)	3	1215 (610; 352)	-43,0 (19,7; 11,4)
12. mēnesis	45	1332 (962; 143)	-36,3 (44,2; 6,6)	12	1670 (1198; 346)	-35,1 (45,6; 13,2)	3	1351 (929; 536)	-41,6 (36,3; 21,0)
15. mēnesis	34	1328 (976; 167)	-35,6 (48,1; 8,2)	10	1886 (1219; 386)	-26,5 (57,4; 18,1)	2	1422 (190; 135)	3,4 (23,3; 16,5)
18. mēnesis	27	1367 (938; 181)	-37,5 (45,6; 8,8)	7	1713 (1122; 424)	-38,4 (32,2; 12,2)	2	1170 (843; 596)	-24,0 (31,9; 22,6)
24. mēnesis	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 Sākumstāvokļa vērtības grupai, kas iepriekš nebija saņēmusi ārstēšanu ar volanesorsenu, tika iegūtas no atklātā pētījuma CS7, bet sākumstāvokļa vērtības APPROACH-volanesorsena un CS16-volanesorsena grupām tikai iegūtas no attiecīgajiem indeksa pētījumiem.

Gados vecāka populācija

Klīniskajos pētījumos bija iekļauti 4 pacienti ar ĢHS 65 gadu vecumā, kuri tika ārstēti ar volanesorsenu randomizētos kontroles pētījumos (II fāzes pētījums CS2 – 1 pacients, APPROACH – 3 pacienti), un 6 pacienti 65 gadu vecumā vai vecāki atklātā pagarinājuma pētījumā (CS7). Starp šiem pacientiem un jaunākiem pacientiem netika novērotas vispārējas drošuma vai efektivitātes atšķirības, tomēr šajā apakšpopulācijā dati ir ierobežoti.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus volanesorsenam vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās ģimenes hilomikronēmijas sindroma ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”.

Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas injekcijas volanesorsena maksimālā koncentrācija plazmā parasti tiek sasniegta 2 līdz 4 stundu laikā. Volanesorsena absolūtā biopieejamība pēc vienreizējas subkutānas ievadīšanas ir aptuveni 80% (visticamāk lielāka, jo tika lietots AUC no 0 līdz 24 stundām un volanesorsena eliminācijas pusperiods ir >2 nedēļas).

Pēc 285 mg devas vienu reizi nedēļā lietošanas pacientiem ar ĢHS, aprēķinātais ģeometriskais vidējais (variācijas % koeficients no ģeometriskās vidējās vērtības) līdzsvara koncentrācijā C_{max} bija 8,92 $\mu\text{g/ml}$ (35%), AUC_{0-168h} 136 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (38%), un C_{min} 127 ng/ml (58%) pacientiem, kuriem nebija antivielas pret zālēm. Cita veida dozēšanas grafika pa 285 mg volanesorsena ik pēc divām nedēļām rezultātā C_{min} , līdzsvara koncentrācijā bija aptuveni 58,0 ng/ml , ar C_{max} un AUC līdzīgu kā dozēšanas režīmam reizi nedēļā.

Izkliede

Pēc subkutānas vai intravenozas ievadīšanas visās novērtētajās dzīvnieku sugās volanesorsena izkliede audos bija ātra un plaša. Aprēķinātais izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijā ($V_{līdzsvara\ koncentrācijā}$) pacientiem ar ĢHS ir 330 l. Volanesorsens cieši saistās ar cilvēka plazmas proteīniem (>98%), un saistīšanās ir neatkarīga no koncentrācijas.

In vitro pētījumos pierādīts, ka volanesorsens nav P-glikoproteīna (P-gp), krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein*, BCRP), organisko anjonu transportēšanas polipeptīdu (*organic anion transporting polypeptides*, OATP1B1, OATP1B3), žults sāls eksporta sūkņa (*bile salt export pump*, BSEP), organisko katjonu transportieru (*organic cation transporters*, OCT1, OCT2) vai organisko anjonu transportieru (*organic anion transporters*, OAT1, OAT3) substrāts vai inhibitors.

Biotransformācija

Volanesorsens nav CYP metabolisma substrāts, un tas tiek metabolizēts audos ar endonukleāzēm, veidojot īsākus oligonukleotīdus, kas pēc tam ir substrāti papildu metabolismam ar eksonukleāzēm. Volanesorsens nemainītā veidā ir galvenā cirkulējošā sastāvdaļa.

In vitro pētījumi liecina, ka volanesorsens nav CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 vai CYP3A4 inhibitors vai CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4 induktors.

Eliminācija

Eliminācija ietver gan metabolizēšanos audos, gan izdalīšanos ar urīnu. Sākotnējo zāļu izdalīšanās urīnā cilvēkiem bija ierobežota ar <3% ievadītās subkutānas devas, kas izdalījās 24 stundu laikā pēc devas ievadīšanas. Sākotnējās zāles un saīsināto 5 līdz 7 mēru ķēžu metabolīti veidoja attiecīgi aptuveni 26% un 55% oligonukleotīdu, kas izdalījās ar urīnu. Pēc subkutānas ievadīšanas galīgais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2 līdz 5 nedēļas.

Dzīvniekiem volanesorsena eliminācija bija lēna un notika galvenokārt ar urīna izdalīšanos, atspoguļojot ātru plazmas klirensu galvenokārt audos. Cilvēka urīnā tika identificēts gan volanesorsens, gan īsāki oligonukleotīdu metabolīti (galvenokārt 7 mēru metabolīti (kas radās vai nu no 3' delēcijām, vai 5' delēcijām)).

Linearitāte/nelinearitāte

Volanesorsena farmakokinētika pēc vienreizējas vai vairākkārtējas devu lietošanas veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar hipertrigliceridēmiju liecina, ka volanesorsena C_{max} ir proporcionāla devai devu diapazonā no 100 līdz 400 mg, un AUC ir nedaudz lielāka nekā proporcionāla devai, lietojot tādu pašu devu. Līdzsvara koncentrācija tika sasniegta aptuveni 3 mēnešus pēc volanesorsena lietošanas uzsākšanas. Pēc s.c. ievadīšanas reizi nedēļā devu diapazonā no 200 līdz 400 mg novēroja C_{min} akumulāciju (7 – 14 reizi) un nelielu vai nekādu C_{max} vai AUC palielināšanos. 50 līdz 100 mg devu diapazonā novēroja nelielu AUC un C_{max} akumulāciju. Tā kā ievadītā deva būs 285 mg reizi divās nedēļās vai 142,5 mg reizi nedēļā, klīniskos apstākļos, lietojot vairākkārtējas devas, nav sagaidāma nozīmīga C_{max} vai AUC palielināšanās.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Populācijas farmakokinētikas analīzes liecina, ka viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz volanesorsena sistēmisko iedarbību. Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pieejami.

Aknu darbības traucējumi

Volanesorsena farmakokinētika pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav zināma.

Vecums, dzimums, ķermeņa masa un rase

Balstoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm, vecumam, ķermeņa masai, dzimumam vai rasei nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz volanesorsena iedarbību. Dati par pacientiem >75 gadu vecumā ir ierobežoti.

Anti-volanesorsena antivielu veidošanās, kas ietekmē farmakokinētiku

Saistošo antivielu veidošanās pret volanesorsenu šķietami palielināja kopējo C_{max} 2 līdz 19 reizes.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti, kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Atkārtotu devu pētījumos ar *Cynomolgus* pērtiķiem tika novērota no devas un laika atkarīga trombocītu skaita samazināšanās. Samazinājums bija pakāpenisks, pašierobežojošs un nesamazinājās līdz nevēlamam līmenim. Individuāliem pērtiķiem tika novērota smaga trombocitopēnija 9 mēnešu pētījumā ar zālēm ārstētām grupām klīniski atbilstošās devās, un tas novērots arī klīniskajos pētījumos. Trombocītu skaita samazināšanās nebija akūta un samazinājās līdz mazāk nekā 50 000 šūnu/ μ l. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas trombocītu skaits normalizējās, bet ārstēšanu atsākot dažiem pērtiķiem tas atkal samazinājās līdz mazāk nekā 50 000 šūnu/ μ l. Samazinātu trombocītu skaitu novēroja arī atkārtotu devu pētījumos ar grauzējiem. Novērotās trombocitopēnijas darbības veids pašlaik nav zināms.

Neklīniskajos pētījumos ar zīdošām pelēm volanesorsena līmenis pienā bija ļoti zems. Koncentrācija peļu krūts pienā bija >800 reizes zemāka nekā efektīvā audu koncentrācija mātīšu aknās. Iekšķīgi lietota volanesorsena zemās biopieejamības dēļ, tiek uzskatīts par maz ticamu, ka zīdīšanas laikā šī zemā koncentrācija pienā varētu izraisīt sistēmisku ietekmi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai)

Sālsskābe (pH pielāgošanai)

Ūdens injekcijām.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

Šīs zāles var izņemt no ledusskapja un uzglabāt oriģinālā kastītē istabas temperatūrā (līdz 30 °C) ne ilgāk par 6 nedēļām. Šajā 6 nedēļu periodā tās var pēc vajadzības uzglabāt atdzesētas vai istabas temperatūrā (līdz 30 °C). Ja šīs zāles netiek izlietotas 6 nedēļu laikā pēc pirmās izņemšanas no atdzesētas uzglabāšanas, tās nekavējoties jāizmet.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2° - 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Vienas devas I klases stikla pilnšļirce ar silikonizētu hlorbutila gumijas aizbāzni un uzliktu adatu ar adatas uzgali, piepildīta tā, lai ievadītu 1,5 ml šķīduma.

Iepakojuma lielums ir viena pilnšļirce vai vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 4 pilnšļirces (4 iepakojumi ar 1 šļirci).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms ievadīšanas šīs zāles ir vizuāli jāpārbauda. Šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam līdz nedaudz dzeltenam. Ja šķīdums ir duļķains vai satur redzamas daļiņas, to nedrīkst injicēt, un zāles jāatgriež aptiekā.

Lietojiet katru pilnšļirci tikai vienu reizi un pēc tam to ievietojiet aso priekšmetu atkritumu konteinerā, likvidēšanai saskaņā ar sabiedriskajām vadlīnijām.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.

St. James House

72 Adelaide Road, Dublin 2

D02 Y017

Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1360/001

EU/1/19/1360/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 03 maijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 14. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms Waylivra laišanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ir jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, tai skaitā saziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un citiem programmas aspektiem.

Programmas mērķis ir sniegt informāciju par trombocitopēnijas un asiņošanas risku, informēt par trombocītu līmeņa uzraudzību un sniegt sīkāku informāciju par devas lietošanas biežuma pielāgošanas algoritmu.

RAĪ jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā tiek tirgotā Waylivra, visiem veselības aprūpes speciālistiem, pacientiem un aprūpētājiem, no kuriem sagaidāms, ka tie varētu izrakstīt, izsniegt un lietot Waylivra, ir pieejama/tiek izsniegta šāda izglītojoša pakete:

- ārsta izglītojošais materiāls
- pacienta informācijas pakete
- **Ārsta izglītojošajam materiālam** jāsaturs:
 - zāļu apraksts;
 - norādījumi veselības aprūpes speciālistiem.
- **Norādījumiem veselības aprūpes speciālistiem** jāietver šādi svarīgākie elementi:
 - būtiskā informācija par trombocitopēniju un smagu asiņošanu;
 - informācija par populāciju ar paaugstinātu trombocitopēnijas un asiņošanas risku (piemēram, pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 70 kg) un pacientiem, kuriem Waylivra ir kontrindicēta (t.i., pacientiem ar hronisku vai neizskaidrojamu trombocitopēniju);
 - trombocītu līmeņa uzraudzības ieteikumi, tai skaitā ieteikumi par devas pielāgošanu gan pirms ārstēšanas, gan tās laikā;
 - informācija par to, ka pacientiem jābūt informētiem par trombocitopēnijas rašanās iespējamību un ka asiņošanas pazīmju gadījumā nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība. Pacientiem jāatgādina izlasīt pacienta lietošanas instrukciju un norādījumus pacientam/aprūpētājam;
 - ārstēšanas ilgumam, kas norādīts katrā receptē, jābūt atbilstošam volanesorsena terapijas dozēšanas un novērošanas biežumam, kā arī jāveicina tā ievērošana;
 - informācija par ĢHS slimības reģistru un pēcreģistrācijas drošuma pētījumu (PASS) pētījumu, un to, cik svarīgi ir sniegt ieguldījumu šajos pētījumos.
- **Pacienta informācijas paketei** jāsaturs:
 - pacienta lietošanas instrukcija;
 - norādījumi pacientam/aprūpētājam.
- **Norādījumiem pacientam/aprūpētājam** jāietver šādi svarīgākie elementi:
 - būtiskā informācija par trombocitopēniju un smagu asiņošanu;
 - trombocītu līmeņa uzraudzības nozīmīgums;
 - iespējamā nepieciešamība pielāgot devu vai uz laiku pārtraukt ārstēšanu, atkarībā no trombocītu līmeņa testa rezultātiem;
 - nepieciešamība zināt un novērot trombocitopēnijas pazīmes, un tas, cik svarīgi ir nekavējoties lūgt veselības aprūpes speciālista palīdzību;
 - informācija par ĢHS slimību reģistru un PASS pētījumu un iedrošinājums piedalīties šajos pētījumos;
 - ziņošana par jebkādam nevēlamām blakusparādībām veselības aprūpes speciālistam.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. pantu, RAĪ noteiktajā laikā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PASS): pieteikuma iesniedzējam ir jāveic un jāiesniedz pētījuma rezultāti vadoties pēc Reģistra, lai novērtētu Waylivra lietošanas drošumu attiecībā uz trombocitopēniju un asiņošanu (tai skaitā sastopamības biežumu, smaguma pakāpi un iznākumu) pacientiem saskaņā ar devu ieteikumiem un devu algoritmu, un pārbaudītu trombocītu līmeņa uzraudzības un devas pielāgošanas prasību ievērošanu.	2026. gada 3. ceturksnis

Pieteikuma iesniedzējs nodrošinās pacientu ilgtermiņa uzraudzību Reģistrā.	
--	--

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE – VIENAS PILNŠĪRCES IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Waylivra 285 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē
volanesorsenum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml satur 200 mg volanesorsena nātrija sāls, kas atbilst 190 mg volanesorsena.
Katra vienas devas pilnšīrce satur 285 mg volanesorsena 1,5 ml šķīdumā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Ūdens injekcijām, sāļsskābe un nātrija hidroksīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
1 pilnšīrce

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt. Var uzglabāt istabas temperatūrā ne ilgāk par 6 nedēļām.
Datums, kurā pirmo reizi izņemta no ledusskapja:

Uzglabāt šļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Waylivra

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE – VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS AR *BLUE BOX*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Waylivra 285 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
volanesorsenum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml satur 200 mg volanesorsena nātrija sāls, kas atbilst 190 mg volanesorsena.
Katra vienas devas pilnšļirce satur 285 mg volanesorsena 1,5 ml šķīdumā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Ūdens injekcijām, sālsskābe un nātrija hidroksīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē
Vairāku kastīšu iepakojums: 4 pilnšļirces (4 iepakojumi ar 1 šļirci)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vienreizējai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt. Var uzglabāt istabas temperatūrā ne ilgāk par 6 nedēļām.
Uzglabāt šļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Waylivra

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

IEKŠĒJĀ KASTĪTE – VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMS BEZ *BLUE BOX*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Waylivra 285 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
volanesorsenum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml satur 200 mg volanesorsena nātrija sāls, kas atbilst 190 mg volanesorsena.
Katra vienas devas pilnšļirce satur 285 mg volanesorsena 1,5 ml šķīdumā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Ūdens injekcijām, sālsskābe un nātrija hidroksīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē
1 pilnšļirce. Daļa no vairāku kastīšu iepakojuma, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vienreizējai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt. Var uzglabāt istabas temperatūrā ne ilgāk par 6 nedēļām.
Datums, kurā pirmo reizi izņemta no ledusskapja:

Uzglabāt šļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Waylivra

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Waylivra 285 mg injekcija
volanesorsenum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1,5 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Waylivra 285 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē *volanesorsenum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Waylivra un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Waylivra lietošanas
3. Kā lietot Waylivra
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Waylivra
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Waylivra un kādam nolūkam tās lieto

Waylivra satur aktīvo vielu volanesorsenu, kas palīdz ārstēt slimību, ko sauc par ģimenes hilomikronēmijas sindromu (ĢHS). ĢHS ir ģenētiska slimība, kas izraisa patoloģiski augstu tauku, ko sauc par triglicerīdiem, līmeni asinīs. Tas var izraisīt aizkuņģa dziedzera iekaisumu, izraisot stipras sāpes. Kopā ar kontrolētu diētu ar zemu tauku saturu, Waylivra palīdz samazināt triglicerīdu līmeni asinīs.

Waylivra var tikt izrakstīta pēc tam, kad Jūs jau esat saņēmis citas zāles, ko lieto, lai pazeminātu triglicerīdu līmeni asinīs, bet kuras pienācīgi neiedarbojas.

Waylivra Jums izrakstīs tikai tad, ja ģenētiskā pārbaude būs apstiprinājusi, ka Jums ir ĢHS, un Jūsu pankreatīta risks tiks uzskatīts par ļoti augstu.

Ārstējoties ar Waylivra, Jums jāturpina lietot Jūsu ārsta parakstītā ļoti zema tauku satura diēta.

Šīs zāles ir paredzētas pacientiem vecumā no 18 gadiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Waylivra lietošanas

Nelietojiet Waylivra šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret volanesorsenu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums ir slimība, ko sauc par trombocitopēniju, kas nozīmē, ka Jūsu asinīs ir ļoti mazs trombocītu skaits (mazāks nekā $140 \times 10^9/l$). Jūs to varat ievērot, ja Jums rodas savainojums, kas izraisa asiņošanu un paiet ilgs laiks līdz asiņošana pāriet (vairāk nekā 5-6 minūtes ādas saskrāpējumam). Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar šīm zālēm Jūsu ārsts to pārbaudīs. Iespējams, Jūs līdz šim nezinājāt, ka Jums ir šī slimība, vai kas to varētu būt izraisījis.

Ja kāds no iepriekš minētajiem apgalvojumiem attiecas uz Jums vai neesat par to pārliecināts, pirms Waylivra lietošanas konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Waylivra lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums ir vai ir bijušas kādas no šīm medicīniskajām problēmām:

- ļoti augsts triglicerīdu līmenis, kas nav ĢHS dēļ;
- zems trombocītu skaits, kas ir šūnu veids Jūsu asinīs, kas salīp kopā, lai palīdzētu asinīm sarecēt (trombocitopēnija). Pirms Jūs sāksiet lietot šīs zāles, Jūsu ārsts veiks asins analīzes, lai pārbaudītu trombocītu skaitu Jūsu asinīs;
- jebkādi aknu vai nieru darbības traucējumi.

Asins analīzes

Pirms Jūs sāksiet lietot šīs zāles, ārsts veiks asins analīzes, lai pārbaudītu trombocītu skaitu, un pēc tam, kad Jūs sāksiet Waylivra lietošanu, analīzes atkārtos ar regulāriem intervāliem, lai pārbaudītu trombocītu līmeni. Ja Jums rodas jebkādas zema trombocītu līmeņa pazīmes, piemēram, neparasta vai ilgstoša asiņošana, uz ādas parādās sarkani plankumi (ko sauc par petehijām), neizskaidrojami zilumi, asiņošana, kas neapstājas, vai deguna asiņošana, vai ja Jums rodas kakla stīvums vai stipras galvassāpes, Jums nekavējoties jādodas pie ārsta.

Jūsu ārsts var arī veikt asins analīzes ik pēc 3 mēnešiem, lai pārbaudītu aknu bojājuma pazīmes. Jums nekavējoties jākonsultējas ar ārstu, ja Jums ir jebkādas aknu bojājuma pazīmes, piemēram, ādas un acu dzelte, sāpes vai pietūkums vēderā, slikta dūša vai vemšana, apjukums vai vispārīgi slikta pašsajūta.

Ja nepieciešams, ārsts var mainīt šo zāļu lietošanas biežumu vai arī var uz kādu laiku apturēt to lietošanu. Var būt nepieciešams konsultēties ar ārstu, kas specializējas asins slimību ārstēšanā, lai noteiktu, vai Jums jāturpina ārstēšana ar Waylivra.

Urīna analīzes

Jūsu ārsts var veikt urīna un/vai asins analīzes ik pēc 3 mēnešiem, lai pārbaudītu nieru bojājuma pazīmes. Jums nekavējoties jākonsultējas ar ārstu, ja Jums ir jebkādas nieru bojājuma pazīmes, piemēram, potīšu, kāju un pēdu pietūkums, urīna daudzuma samazināšanās, elpas trūkums, slikta dūša, apjukums vai ļoti liela noguruma vai miegainības sajūta.

Diēta

Pirms šo zāļu lietošanas Jums jālieto diēta, kas sastādīta tā, lai palīdzētu samazināt triglicerīdu līmeni asinīs.

Waylivra lietošanas laikā ir svarīgi saglabāt šo triglicerīdu līmeni samazinošo diētu.

Bērni un pusaudži

Nelietojiet Waylivra, ja Jūs esat jaunāks par 18 gadiem. Waylivra nav pētīta pacientiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Waylivra

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūs jau tiekat ārstēts ar kādu no šīm zālēm:

- zāles, kas novērš asins recekļu veidošanos, piemēram, acetilsalicilskābi, dipiridamolu vai varfarīnu;
- citas zāles, kas var mainīt Jūsu asinsreci, tostarp nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus, piemēram, ibuprofēnu, zāles, ko lieto, lai novērstu sirdslēkmes un insultus, piemēram, klopidogrelu, tikagreloru un prazugrelu, antibiotikas, piemēram, penicilīnu, tādas zāles, kā piemēram, ranitidīnu (lieto, lai samazinātu kuņģa skābes daudzumu) un hinīnu (lieto malārijas ārstēšanai);
- zāles, kas var izraisīt aknu darbības traucējumus, piemēram, paracetamolu.

Waylivra kopā ar alkoholu

Waylivra lietošanas kopā ar alkoholu ietekme nav zināma. Ārstējoties ar šīm zālēm Jums jāizvairās no alkohola lietošanas, aknu problēmu riska dēļ.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Grūtniecības laikā vēlams izvairīties no Waylivra lietošanas.

Nav zināms, vai Waylivra izdalās mātes pienā. Ieteicams ar ārstu apspriest barošanu ar krūti, lai saprastu, kāda ir vislabākā rīcība Jums un Jūsu bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Waylivra visticamāk neietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Nātrijs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Waylivra

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Pirms šo zāļu lietošanas ārstam jāizslēdz citi augsta triglicerīdu līmeņa cēloņi, piemēram, cukura diabēts vai vairogdziedzera darbības traucējumi.

Ārsts Jums pastāstīs, cik bieži Jums jālieto šīs zāles. Atkarībā no Jūsu asins vai urīna analīžu rezultātiem, vai blakusparādību rašanās, ārsts var mainīt to lietošanas biežumu vai arī var uz kādu laiku, vai pavisam apturēt to lietošanu.

Jūs vai Jūsu aprūpētājs tiksiet apmācīti, kā lietot Waylivra saskaņā ar šajā instrukcijā sniegtajiem norādījumiem. Waylivra jāinjicē zem ādas (subkutāna vai “s.c.” ievadīšana) tādā veidā, kā ārsts, medmāsa vai farmaceits Jums ir parādījis, un Jums jāpārliedzinās, ka Jūs injicējat visu šļircē esošo šķidrumu. Katra šo zāļu vienreizējas lietošanas pilnšļirce dod Jums 285 mg devu 1,5 ml šķīdumā.

Pirms šo zāļu lietošanas ir svarīgi, lai Jūs izlasītu, saprastu un rūpīgi ievērotu norādījumus par lietošanu.

Norādījumi par lietošanu ir sniegti šīs instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis Waylivra vairāk nekā noteikts

Ja Jūs injicējat pārāk daudz Waylivra, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu vai dodieties uz slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu, pat ja Jums nav simptomu.

Ja esat aizmirsis lietot Waylivra

Ja esat izlaidis devas lietošanu, sazinieties ar ārstu, lai pajautātu, kad lietot nākamo devu. Ja deva ir izlaista, un tas tiek pamanīts 48 stundu laikā, Jums pēc iespējas ātrāk jāievada izlaistā deva. Ja tas nav pamanīts 48 stundu laikā, izlaistā deva jāizlaiž un jāveic nākamā plānotā injekcija. Neinjicējiet vairāk par vienu devu 2 dienu laikā.

Ja pārtraucat lietot Waylivra

Nepārtrauciet Waylivra lietošanu, ja vien neesat apspriedis zāļu lietošanas pārtraukšanu ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar ārstu:

- simptomi, kas var norādīt uz zemu trombocītu skaitu asinīs (trombocīti ir šūnas, kas ir svarīgas asinsrecai). Ja Jums rodas jebkādas zema trombocītu līmeņa pazīmes, piemēram, neparasta vai ilgstoša asiņošana, uz ādas parādās sarkani plankumi (ko sauc par petehijām), neizskaidrojami zilumi, asiņošana, kas neapstājas, vai deguna asiņošana, vai ja Jums rodas kakla stīvums vai stipras galvassāpes, Jums nekavējoties jādodas pie ārsta.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Reakcijas injekcijas vietā (izsitumi, sāpes, apsārtums, karstums vai siltums, sausums, pietūkums, nieze, tirpšana, sacietējums, nātrene, pūslīšu veidošanās, pūtītes, zilumi, asiņošana, nejutīgums, bālums, krāsas izmaiņas vai dedzināšanas sajūta injekcijas vietā). Jūs varat samazināt reakcijas injekcijas vietā rašanās iespējamību, ja pirms injekcijas pagaidīsiet līdz Waylivra sasniedz istabas temperatūru un pēc injekcijas pie injekcijas vietas pieliksiet ledu.
- Galvassāpes
- Muskuļu sāpes
- Drebuļi

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Asins analīzes, kas uzrāda neparasti augstu balto asins šūnu līmeni asinīs.
- Asins analīzes, kas uzrāda neparasti zemu balto asins šūnu līmeni asinīs (kas zināma kā "limfopēnija").
- Viegla vai pārmērīga zilumu rašanās, vai zilumu rašanās bez acīmredzama cēloņa.
- Asiņošana zem ādas, kas parādās kā izsitumi, asiņošana no smaganām vai mutes, asinis urīnā vai izkārnījumos, deguna asiņošana vai neparasti smagas menstruācijas.
- Alerģiska reakcija, kuras simptomi ietver ādas izsitumus, locītavu stīvumu vai drudzi.
- Asinis vai olbaltumvielas urīnā.
- Izmaiņas dažu asins analīžu rezultātos, tostarp:
 - o dažu asins sastāvdaļu līmeņa palielināšanās: kreatinīna, urīnvielas, transamināžu, aknu enzīmu;
 - o ilgāks asinsreces laiks;
 - o hemoglobīna līmeņa pazemināšanās Jūsu asinīs;
 - o lēnāks ātrums, ar kuru asinis plūst cauri nierēm.
- Cukura diabēts, kura simptomi ietver pastiprinātas slāpes, biežu nepieciešamību urinēt (it īpaši naktī), ārkārtīgs izsalkums, liels nogurums un neizskaidrojams svara zudums.
- Miega traucējumi.
- Nejutīgums, tirpšanas vai dursťišanas sajūta, vājums vai ģībšana, reibonis vai trīce.
- Redzes traucējumi, piemēram, gaismas uzplaisnījumi vai īss, pārejošs aklums vienā acī, asiņošana zem acs virsmas vai neskaidra redze.
- Augsts asinsspiediens.
- Karstuma viļņi, pastiprināta svīšana, svīšana naktī, karstuma sajūta, sāpes, gripai līdzīgi simptomi vai vispārīgi slikta pašsajūta.
- Klepus, apgrūtināta elpošana, nosprostots deguns, rīkles pietūkums, sēkšana.
- Slikta dūša vai vemšana, sausa mute, caureja, kakla, sejas vai smaganu pietūkums, sāpes vēderā vai vēdera uzpūšanās, gremošanas traucējumi.
- Ādas apsārtums, izsitumi, pūtītes, sabiezējums vai sarētojums, vai ādas nieze, kas zināma kā "nātrene".

- Sāpes plaukstās vai pēdās, sāpes roku un kāju lielajās locītavās, tai skaitā elkoņos, plaukstu locītavās, ceļos un potītēs, citas locītavu sāpes vai stīvums, muguras sāpes, sāpes kaklā, žokļa sāpes, muskuļu spazmas vai citas ķermeņa sāpes.
- Liels nogurums, vājums vai enerģijas trūkums, šķidrums aizture, sāpes krūšu kurvī, kas nav saistītas ar sirdi.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V Pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Waylivra

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un šļirces etiķetes pēc “EXP”. Lūdzu, ievērojiet, ka derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2° - 8°C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Waylivra var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) oriģinālā iepakojumā ne ilgāk par 6 nedēļām pēc izņemšanas no ledusskapja. Šajā laikā šīs zāles var pēc vajadzības uzglabāt istabas temperatūrā vai ielikt atpakaļ ledusskapī. Uzrakstiet datumu uz ārējās kastītes norādītajā vietā, kad pirmo reizi izņemat iepakojumu no ledusskapja. Ja šīs zāles neizlietojat 6 nedēļu laikā pēc pirmās izņemšanas no ledusskapja, izmetiet tās. Ja 6 nedēļu laikā, kurā zāles ir uzglabātas istabas temperatūrā, derīguma termiņš uz šļirces marķējuma beidzas, nelietojiet šļirci un izmetiet to.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka šķīdums ir duļķains vai satur daļiņas. Tam jābūt dzidram un bezkrāsainam līdz nedaudz dzeltenam.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Waylivra satur

- Aktīvā viela ir volanesorsens. Katrs ml satur 200 mg volanesorsena nātrija sāli, kas atbilst 190 mg volanesorsena. Katra vienas devas pilnšļirce satur 285 mg volanesorsena 1,5 ml šķīdumā.
- Citas sastāvdaļas ir ūdens injekcijām, nātrija hidroksīds un sāļsskābe (lai pielāgotu skābuma līmeni, skatīt 2. punkta sadaļu “Nātrijs”).

Waylivra ārējais izskats un iepakojums

Waylivra ir pieejama kastītē kā vienas devas šļirce ar adatu un adatas uzgali. Šļircē ir iepildīts dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums. Tā ir piepildīta tā, lai nospiežot šļirces virzuli līdz galam, ievadītu 1,5 ml šķīduma.

Tā ir pieejama vai nu kastītē, kas satur 1 pilnšļirci, vai kā vairāku kastīšu iepakojumā, kas satur 4 pilnšļirces (4 iepakojumi ar 1 iepakojuma kastītēm).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

RaŒotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”.

Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

Citi informācijas avoti

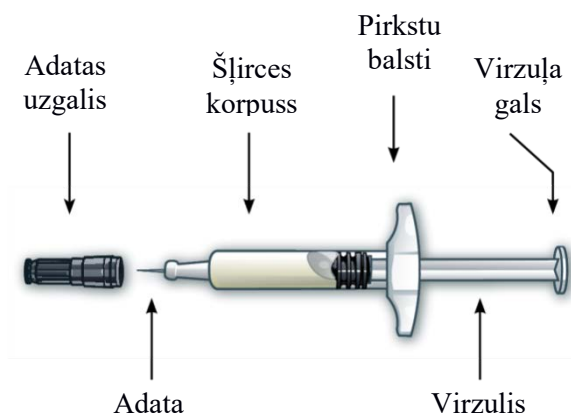
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Norādījumi par lietošanu

Waylivra ir injekcija, ko ievada zem ādas ar vienreiz lietojamu, pēc lietošanas izmetamu pilnšļirci.

Nelietojiet Waylivra kamēr Jūs pilnībā nesaprotat zemāk aprakstīto procedūru. Ja Jums ir jebkādi jautājumi par Waylivra lietošanu, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

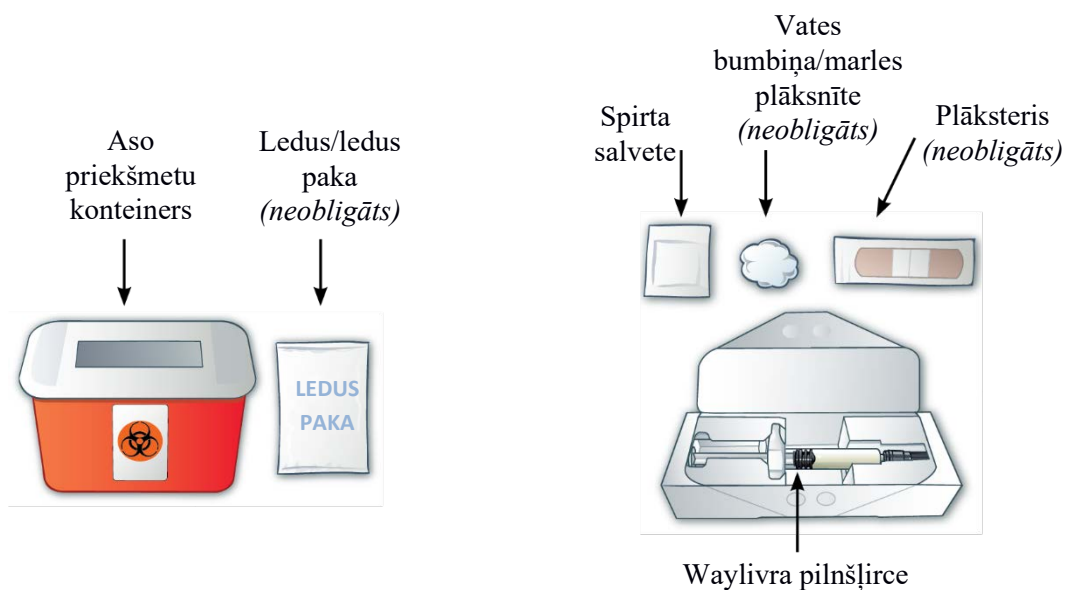
Pilnšīrces sastāvdaļas



Sagatavojieties injekcijai

1. Nomazgājiet rokas un savāciet kopā piederumus

Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm (vismaz 3 minūtes) un kārtīgi tās nožāvējiet. Uz tīras, līdzenas virsmas labi apgaismotā vietā novietojiet šādus priekšmetus (A attēls).



A attēls

2. Ļaujiet injekcijas šķīdumam sasniegt istabas temperatūru

Ja šīrce uzglabāta ledusskapī, ļaujiet pilnšīrcei sasniegt istabas temperatūru, izņemot to no ledusskapja vismaz 30 minūtes pirms injekcijas.

Injekcija ar aukstu šķīdumu var izraisīt reakcijas injekcijas vietā, piemēram, sāpes, apsārtumu vai pietūkumu.

Nesildiet šīrci nekādā citā veidā, piemēram, mikroviļņu krāsnī vai ar siltu ūdeni.



B attēls

3. Pārbaudiet derīguma termiņu

Pārbaudiet derīguma termiņu uz kastītes.

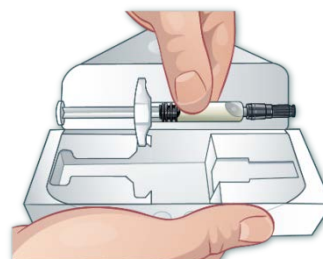
Derīguma termiņš uz iepakojuma attiecas uz zāļu derīgumu, kamēr tās ir atdzesētas.

Datums, kad pirmo reizi izņemat iepakojumu no ledusskapja, ir jāuzraksta uz ārējās kastītes norādītajā vietā.

Nelietojiet Waylivra, ja derīguma termiņš ir beidzies vai tā uzglabāta istabas temperatūrā ilgāk par 6 nedēļām. Lai saņemtu papildu zāļu krājumus, zvaniet ārstam vai farmaceitam.

4. Izņemiet šļirci un pārbaudiet zāles

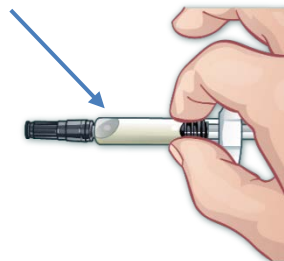
Atveriet kastīti un izņemiet šļirci, satverot šļirces korpusu un izvelkot to ārā taisnā veidā (C attēls).



C attēls

Aplūkojiet šļircē esošo šķidrumu. Zālēm jābūt bezkrāsainam līdz viegli dzeltenā krāsā. Redzēt lielu gaisa burbuli ir normāli (D attēls).

Nemēģiniet pirms injicēšanas atbrīvoties no gaisa burbuļa. Šķiduma injicēšana ar gaisa burbuli ir nekaitīga.



Nelietojiet pilnšļirci, ja šķidrums ir duļķains vai tajā ir peldošas daļiņas.

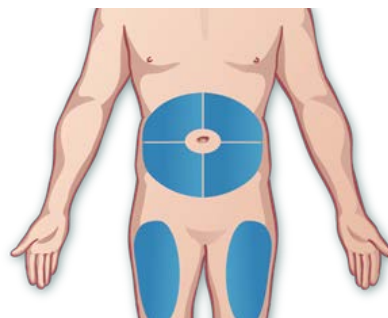
D attēls

5. Izvēlieties injicēšanas vietu

Ja injicējat pats sev:

vēders – vēdera apgabals, kā parādīts attēlā, izņemot 5 cm ap nabu;

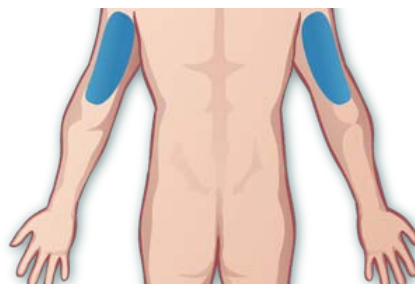
augšstilbi – priekšējais, vidējais apgabals, kā parādīts attēlā (E attēls).



E attēls

Ja injekciju kādam citam ievada aprūpētājs, papildus iepriekš minētajām vietām:

rokas – augšdelma aizmugures apgabalā, kā parādīts attēlā (F attēls).



F attēls

Visām injekcijām

Katrai jaunai injekcijai mainiet injekcijas vietu.

Izvairieties no injicēšanas vidukļa zonā, kur apģērbs var rīvēt vai spiest injekcijas vietu.

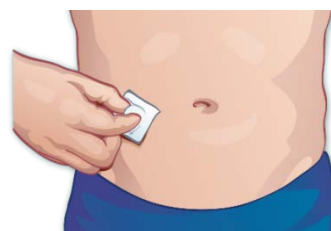
Neinjicējiet tetovējumos, dzimumzīmēs, rētās, ādas plankumos, kas ir no dzimšanas, zilumos, izsitumos vai vietās, kur āda ir jutīga, apsārtusi, cieta, bojāta, apdegusi vai iekaisusi.

Konsultējieties ar veselības aprūpes sniedzēju, ja neesat pārliecināts par to, kur injicēt.

Injicēšana

6. Sagatavojiet injekcijas vietu

Notīriet izvēlēto injekcijas vietu ar spirta salveti (G attēls).



G attēls

7. Noņemiet adatas uzgali

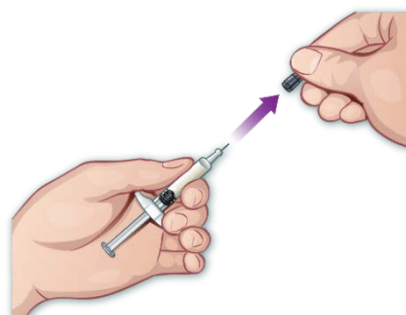
Noņemiet adatas uzgali, turot šļirces korpusu, adatai esot virzienā prom no Jums, un novelkot adatas uzgali taisnā virzienā (H attēls).

Adatas galā, iespējams, varat redzēt šķidruma pilienu. Tas ir normāli.

Neturiet aiz šļirces virzuļa vai virzuļa gala, kamēr ņemat nost adatas uzgali.

Nelietojiet pilnšļirci, ja adata izskatās bojāta.

Nelietojiet pilnšļirci, ja tā nomesta zemē ar noņemtu adatas uzgali.



H attēls

8. Saspiediet ādu

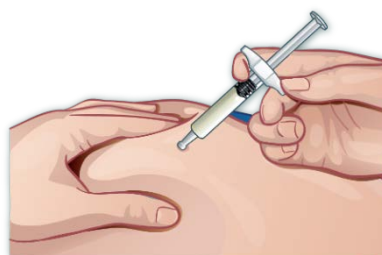
Izmantojot brīvo roku, saspiediet ādu ap injekcijas vietu (I attēls).



I attēls

9. Ieduriet adatu

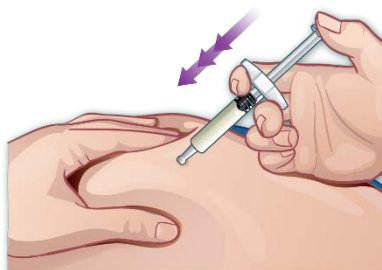
Ieduriet adatu injekcijas vietā ar ātru, stingru kustību, nepieskaroties virzuļa galam. Adata jāiedur 45 grādu leņķī pret ādas virsmu (J attēls).



J attēls

10. Injicējiet Waylivra

Injicējiet šķidrumu, turot šļirci ar īkšķi uz virzuļa, un **lēnām spiediet** virzuli uz leju līdz galam, kamēr šļirce ir pilnīgi tukša (K un L attēls).



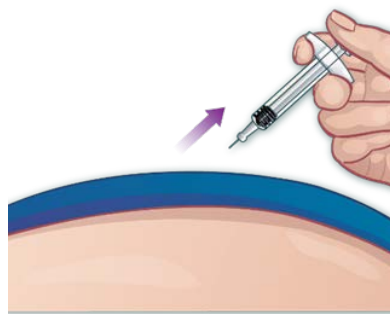
K attēls



L attēls

11. Izvelciet adatu

Izvelciet adatu no injekcijas vietas, velkot to tādā pašā leņķī, kādā tā tika iedurta (M attēls).



M attēls

Pēc injekcijas

12. Izmetiet izlietoto šļirci aso priekšmetu konteinerā

Tūlīt pēc injekcijas izmetiet izlietoto šļirci tā, kā Jums to norādījis veselības aprūpes speciālists, parasti aso priekšmetu atkritumu konteinerā (N attēls), veicot šādas darbības.

Pēc injicēšanas izmetiet adatas uzgali.

Nelieciet uzgali atpakaļ uz šļirces.

Ja Jums nav aso priekšmetu atkritumu konteineru, varat izmantot sadzīves atkritumu konteineru, kas ir:

- izgatavots no izturīgas plastmasas;
- aizverams ar cieši pieguļošu, vāku, ko nevar pārdurt, tādu, lai asie priekšmeti neizkļūtu no konteineru;
- vertikālā stāvoklī un stabils lietošanas laikā;
- bez sūcēm;
- atbilstoši marķēts, lai brīdinātu par bīstamiem atkritumiem konteinerā.

Kad Jūsu aso priekšmetu atkritumu konteiners ir gandrīz pilns, Jums būs jāievēro sabiedriskās vadlīnijas par aso priekšmetu konteineru satura pareizu izmešanu. Var būt īpaši vietējie likumi par to, kā jāizmet izlietotās adatas un šļirces. Vaicājiet farmaceitam vai apskatiet vietējās sabiedrības veselības pārvaldes tīmekļa vietni (ja tāda ir pieejama), lai iegūtu sīkāku informāciju par to, kā Jūsu atrašanās vietā jāizmet asi priekšmeti.

Neizmetiet izlietoto aso priekšmetu atkrituma konteineru saturu sadzīves atkritumos.

Nelietojiet izlietoto aso priekšmetu konteineru atkārtoti.

Vienmēr uzglabājiet aso priekšmetu konteineru vietā, kas ir nepieejama bērniem vai mājdzīvniekiem.

13. Injekcijas vietas apstrāde

Ja injekcijas vietā redzat asinis, viegli piespiediet injekcijas vietu ar sterilu vates bumbiņu vai marli, un uzlieciet plāksteri, ja tas ir nepieciešams (O attēls).



N attēls

Nerīvējiet injekcijas vietu pēc injekcijas.



O attēls

Injekcijas vietai varat arī pielikt ledu, lai mazinātu sāpes, apsārtumu vai diskomfortu (P attēls).



P attēls

Uzglabāšana

Uzglabāšanas informācija

Pirmoreiz saņemot Waylivra, pilnšļirces jāuzglabā to iepakojumā ledusskapī ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Waylivra var uzglabāt istabas temperatūrā ($8^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$) ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas, ne ilgāk par 6 nedēļām. Šajā 6 nedēļu laikā šīs zāles var uzglabāt vai nu istabas temperatūrā, vai ielikt atpakaļ ledusskapī.

Nesasaldēt Waylivra pilnšļirci.

Neizņemiet no iepakojuma un nenoņemiet adatas uzgali, līdz neesat gatavs injicēšanai.

Ja šīs zāles netiek izlietas 6 nedēļu laikā pēc pirmās izņemšanas no ledusskapja, nekavējoties tās izmetiet. Jums par to jāpārlicinās apskatot datumu, ko uzrakstījāt uz kastītes.