

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali hu suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Waylivra 285 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml fih 200 mg volanesorsen sodium, ekwivalenti għal 190 mg volanesorsen.

Kull siringa b'doża unika mimlija għal-lest fiha 285 mg volanesorsen f' 1.5 ml ta' soluzzjoni.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Soluzzjoni ċara, mingħajr kulur għal kemxejn safra b'pH ta' madwar 8 u b'osmolalità ta' madwar 363-485 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Waylivra hu indikat bhala aġġunt għad-dieta f' pazjenti adulti bis-sindrome familjali ta' kajlomikronemija (FCS - familial chylomicronemia syndrome) ikkonfermat ġenetikament u b'riskju għoli għal pankreatite, li għalihom rispons għad-dieta u terapija li tbaxxi t-trigliceridi kienet inadegwata.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

It-trattament għandu jinbeda minn u jibqa' taħt is-supervizjoni ta' tabib b'esperjenza fit-trattament ta' pazjenti b'FCS. Qabel ma jibda jingħata Waylivra, kawżi sekondarji ta' ipertrigliceridemja (eż. dijabete mhux ikkontrollata, ipotirojdiżmu) għandhom jiġu esklużi jew indirizzati b' mod xieraq.

Id-doża rakkomandata tal-bidu hi ta' 285 mg f' 1.5 ml injettati taħt il-ġilda darba fil-ġimgħa għal 3 xhur. Wara 3 xhur, il-frekwenza tad-doża għandha titnaqqas għal 285 mg kull ġimgħatejn.

Madanakollu, it-trattament għandu jitwaqqaf f' pazjenti bi tnaqqis ta' trigliceridi fis-serum <25% jew li jfallu li jilhqqu livell ta' trigliceridi fis-serum ta' inqas minn 22.6 mmol/L wara 3 xhur fuq volanesorsen 285 mg kull ġimgħa.

Wara 6 xhur ta' trattament b' volanesorsen, zieda fil-frekwenza tad-doża għal 285 mg kull ġimgħa għandha tiġi kkonsiderata jekk ir-rispons ikun inadegwat f' termini ta' tnaqqis ta' trigliceridi fis-serum kif evalwat minn speċjalista b'esperjenza li jissorvelja u fil-kundizzjoni li l-għadd ta' plejtlits ikun fil-firxa normali. Il-pazjenti għandhom jiġu tittrati 'l isfel mill-ġdid għal 285 mg kull ġimgħatejn jekk

id-doża ta' darba fil-ġimgħa ta' 285 mg ma tipprovdix tnaqqis addizzjonali sinjifikanti ta' trigliceridi wara 9 xhur.

Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jagħtu l-injezzjoni fl-istess jum tal-ġimgħa, skont il-frekwenza tal-ġhoti stabbilita b' mod mediku.

Jekk doża ma tingħatax u dan ikun innotat fi żmien 48 siegħa, il-pazjent għandu jingħatawlu struzzjonijiet biex id-doża mitlufa jehodha kemm jista' jkun malajr. Jekk dan ma jkunx innotat fi żmien 48 siegħa, allura d-doża mitlufa għandha tinqabeż u tingħata d-doża skedata li jkun imiss.

Monitoraġġ ta' plejtlits u aġġustamenti tad-doża

Qabel jinbeda t-trattament, l-għadd ta' plejtlits għandu jiġi mkejjejl. Jekk l-għadd ta' plejtlits ikun inqas minn $140 \times 10^9/L$ għandu jittiehed kejl iehor madwar ġimgħa wara sabiex jiġi assessjat mill-ġdid. Jekk l-għadd ta' plejtlits jibqa' taħt $140 \times 10^9/L$ wara t-tieni kejl, Waylivra m'għandux jinbeda (ara sezzjoni 4.3).

Wara li jinbeda t-trattament il-pazjenti għandu jkollhom il-livell tal-plejtlits immonitorati tal-anqas kull ġimagħtejn, skont il-livelli tal-plejtlits tagħhom.

It-trattament u l-monitoraġġ għandhom ikunu aġġustati skont il-valuri tal-laboratorju b'konformità ma' Tabella 1.

Għal kull doża ta' pazjent fuq pawża jew imwaqqfa minħabba trombocitopenija severa, il-benefiċċji u r-riskji għar-ritorn lura għat-trattament għaladarba l-għadd ta' plejtlits jilhaq $\geq 100 \times 10^9/L$ għandu jiġi meqjus sew. Għal pazjenti mwaqqfa, ematologista għandu jiġi kkonsultat qabel ma għandu jerġa' jinbeda t-trattament.

Tabella 1. Rakkomandazzjonijiet dwar il-monitoraġġ u t-trattament b'Waylivra

Għadd ta' Plejtlits ($\times 10^9/L$)	Doża (285 mg siringa mimlija għal- lest)	Frekwenza ta' Monitoraġġ
Normali (≥ 140)	Doża tal-bidu: kull ġimgħa Wara 3 xhur: Kull ġimagħtejn	Kull ġimagħtejn
100 sa 139	Kull ġimagħtejn	Kull ġimgħa
75 sa 99	Irrinvija t-trattament għal ≥ 4 ġimgħat u kompli t-trattament wara li l-livelli ta' plejtlits $\geq 100 \times$ $10^9/L$	Kull ġimgħa
50 sa 74 ^a	Irrinvija t-trattament għal ≥ 4 ġimgħat u kompli t-trattament wara li l-livelli ta' plejtlits $\geq 100 \times$ $10^9/L$	Kull 2-3 ġimgħat
Inqas minn 50 ^{a, b}	Waqqaf it-trattament Glucocorticoids rakkomandati	Kuljum

^a Ara sezzjoni 4.4 għal rakkomandazzjonijiet rigward l-aġenti antiplejtlits/NSAIDs/antikoagulanti.

^b Konsultazzjoni ma' ematologista hi meħtieġa biex jiġi kkonsidrat mill-ġdid il-benefiċċju/riskju għal possibbiltà ta' aktar trattamenti b'volanesorsen.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni anzjana

L-ebda aġġustament tal-bidu mhu meħtieġ għall-pazjenti anzjani. Hemm tagħrif kliniku limitat għall-pazjenti li għandhom 65 sena u aktar (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif għal moderat. Is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi ma giex stabbilit u dawn il-pazjenti għandhom jiġu osservati mill-qrib.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Dan il-prodott mediċinali ma giex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Il-prodott mediċinali mhux metabolizzat permezz tas-sistema tal-enzimi ta' ċitoktom P450 fil-fwied, għalhekk l-aġġustament fid-doża x'aktarx mhux meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dan il-prodott mediċinali fi tfal u adolexxenti li għandhom m'għalqux it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. L-ebda tagħrif mhu disponibbli

Metodu ta' kif għandu jingħata

Dan il-prodott mediċinali hu maħsub għall-użu taħt il-gilda biss. M'għandekx tagħti ġol-muskolu jew ġol-vina.

Kull siringa mimlija għal-lest għandha tintuża darba biss.

Waylivra għandu jiġi spezzjonat viżwalment qabel l-għoti. Is-soluzzjoni għandha tkun ċara u mingħajr kulur għal safranija ċara. Jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra u jkun fiha frak viżibbli, il-kontenut m'għandux jiġi injettat u l-prodott mediċinali għandu jiġi rritornat lill-ispizerija.

L-ewwel injezzjoni mogħtija mill-pazjent jew il-persuna li qed tikkurah għandha ssir taħt il-gwida ta' professjonista xieraq ikkwalifikat fil-kura tas-saħħa. Pazjenti u/jew persuni li jagħtu l-kura għandhom jiġu mħarrġa fl-għoti ta' dan il-prodott mediċinali b'konformità mal-fuljett ta' tagħrif tal-pazjent.

Is-siringa mimlija għal-lest għandha tithalla tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel l-injezzjoni. Għandha titneħħa mill-ħażna fil-frigġ (2 °C sa 8 °C) tal-anqas 30 minuta qabel l-użu. Metodi oħra ta' tishin m'għandhomx jintużaw. Huwa normali li tara bużżieqa kbira tal-arja. Tipprovax tneħħi l-bużżieqa tal-arja.

Huwa importanti li ddawwar s-siti għall-injezzjoni. Postijiet għall-injezzjoni jinkludu ż-żaqq, in-naħa ta' fuq tal-koxxa, jew fil-parti ta' barra fil-parti ta' fuq tad-driegħ. Jekk tiġi injettata fil-parti ta' fuq tad-driegħ, l-injezzjoni għandha tingħata minn persuna oħra. L-injezzjoni għandha tiġi evitata fil-qadd u siti oħra fejn il-pessjoni jew it-thakkik jista' jseħħ minn hwejjeġ. Dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġi injettat fuq tatus, għaddz, xhiewi, tbengil, raxxijiet jew partijiet fejn il-gilda hija tenera, ħamra, iebsa, imbengla, mgerrħa, mahruqa jew infjammata.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Tromboċitopenija kronika jew mingħajr spjegazzjoni. It-trattament m'għandux jinbeda f'pazjenti bi tromboċitopenija (għadd ta' plejtlits $<140 \times 10^9/L$).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tromboċitopenija

Waylivra huwa assoċjat b' mod komuni ħafna ma' tnaqqis fl-ghadd ta' plejtlits f' pazjenti b' FCS, li jista' jirriżulta fi tromboċitopenija (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li għandhom piż tal-ġisem aktar baxx (inqas minn 70 kg) jistgħu jkunu suxxetibbli aktar għal tromboċitopenija waqt it-trattament b' dan il-prodott mediċinali. Monitoraġġ attent għal tromboċitopenija huwa importanti waqt it-trattament b' dan il-prodott mediċinali f' pazjenti b' FCS (ara sezzjoni 4.2). Rakkomandazzjonijiet għal aġġustamenti fil-frekwenza ta' monitoraġġ u dozaġġ huma speċifikati f' Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Il-waqfien ta' prodotti mediċinali li jaġixxu kontra l-plejtlits/NSAIDs/antikoagulanti għandu jiġi kkonidrat għal-livelli ta' plejtlits $<75 \times 10^9/L$. It-trattament b' dawn il-prodotti mediċinali għandu jitwaqqaf jekk il-livelli tal-plejtlits ikun $<50 \times 10^9/L$ (ara sezzjoni 4.5).

Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jirraportaw lit-tabib tagħhom minnufih jekk jesperjenzaw xi sinjali ta' emorragija li jistgħu jinkludu petekkje, tbenġil spontanju, emorragija taht il-konguntiva, jew emorragija oħra mhux tas-soltu (li jinkludu mniefer jinfagar, fsada fil-ħanek, fl-ippurgar u ċiklu menstrwali eċċessiv u mhux tas-soltu), ebusija tal-ghonq, uġiġħ ta' ras qawwi u atipiku, jew kull emorragija fit-tul.

Livelli ta' LDL-C

Bi trattament b' Waylivra, il-livelli ta' LDL-C jistgħu joghlew imma ġeneralment ser jibqgħu fi hdan il-firxa normali.

Tossiċità tal-kliewi

Tossiċità tal-kliewi ġiet osservata wara l-ġhoti ta' volanesorsen u oligonukleotidi antisens oħrajn mogħtija taht il-ġilda u ġol-vini. Monitoraġġ għal evidenza ta' nefrotossiċità b' testijiet ta' rutina bl-istikka tal-awrina hu rakkomandat fuq bażi trimestrali. F'każ ta' stima pożittiva, għandha ssir stima aktar wiesgħa tal-funzjoni tal-kliewi, li tinkludi kreatinina fis-serum u ġbir fuq 24 siegħa sabiex tiġi kwantifikata l-proteinurja u tiġi assessjata t-tneħħija tal-kreatinina. It-trattament għandu jitwaqqaf jekk: il-proteinurja tkun reġistrata hi ta' $\geq 500 \text{ mg}/24 \text{ siegħa}$, jew tkun reġistrata zieda tal-kreatinina fis-serum ta' $\geq 0.3 \text{ mg}/\text{dL}$ ($26.5 \text{ }\mu\text{mol}/\text{L}$) li hija $>$ il-limitu ta' fuq tan-normal, jew it-tneħħija ta' kreatinina stmata mill-ekwazzjoni CKD-EPI hi ta' $\leq 30 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$. It-trattament għandu jitwaqqaf għal kull sintomu jew sinjal kliniku ta' indeboliment tal-kliewi sakemm isiru l-istimi konfermatorji ta' qabel.

Epatotossiċità

Ġew osservati livelli oġhla ta' enzimi tal-fwied wara l-ġhoti ta' oligonukleotidi antisens oħrajn mogħtija taht il-ġilda u ġol-vini. Monitoraġġ ta' epatotossiċità permezz tal-enzimi tal-fwied fis-serum u bilirubina għandhom jiġu assessjati fuq bażi trimestrali. It-trattament għandu jiġi mwaqqaf jekk ikun hemm zieda waħda fl-ALT jew AST $>8 \times$ il-limitu ta' fuq tan-normal, jew zieda ta' $>5 \times$ il-limitu ta' fuq tan-normal li tippersisti għal \geq ġimachtejn, jew zidiet iżgħar fl-ALT jew AST li huma assoċjati ma' bilirubina totali $>2 \times$ il-limitu ta' fuq tan-normal jew INR >1.5 . It-trattament għandu jiġi mwaqqaf għal kull sintomu jew sinjal kliniku ta' indeboliment tal-fwied jew epatite.

Immunogeniċità u infjammazzjoni

Ma hemm l-ebda evidenza ta' profil ta' sikurezza mibdul jew rispons kliniku assoċjat mal-preżenza ta' antikorpi kontra l-mediċina. Jekk tkun suspettata formazzjoni ta' antikorpi kontra l-mediċina b' effett klinikament sinjifikanti, ikkuntattja lid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq sabiex tiddiskuti testijiet ta' antikorpi.

Il-monitoraġġ tal-infjammazzjoni għandu jiġi assessjat permezz ta' stima trimestrali tar-rata ta' sedimentazzjoni tal-eritroċiti (ESR – erythrocyte sedimentation rate).

Kontenut ta' sodju

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol ta' sodju (23 mg) f' kull doża jew 285 mg, jiġifieri huwa essenzjalment 'ħieles mis-sodju'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma tawtaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament rilevanti mhumiex mistennija bejn volanesorsen u substrati, indutturi jew impedituri ta' enzimi ta' ċitokrom P450 (CYP) u trasportaturi tal-mediċina. Mhux magħruf jekk it-tnaqqis ta' trigliċeridi b'volanesorsen u t-tnaqqis potenzjali sussegwenti fl-infjammazzjoni jwasslux għal normalizzazzjoni fl-espressjoni tal-enzima CYP.

Fi studji kliniċi, dan il-prodott mediċinali għie użat f'kombinazzjoni ma' fibrati u żjut tal-ħuta mingħajr l-ebda impatt fuq il-farmakodinamika jew il-farmakokinetika tal-prodott mediċinali. Ma kienx hemm effetti avversi relatati ma' interazzjonijiet bejn mediċina u oħra rapportati waqt il-programm kliniku, madanakollu dan hu bbażat fuq taqħrif limitat.

L-effett tal-għoti fl-istess waqt ta' dan il-prodott mediċinali ma' alkoħol jew prodotti mediċinali magħrufin li għandhom potenzjal għal epatossità (eż., paracetamol) mhumiex magħruf. Jekk jiżviluppaw sinjali u sintomi ta' epatossità, l-użu tal-prodott mediċinali epatossiku għandu jitwaqqaf.

Agenti antitrombotiċi u prodotti mediċinali li jistgħu jnaqqsu l-għadd ta' plejtlits

Mhux magħruf jekk ir-riskju ta' emorraġija jgħliex b'użu fl-istess waqt ta' volanesorsen u agenti antitrombotiċi jew prodotti mediċinali li jistgħu jnaqqsu l-għadd ta' plejtlits jew jaffettwaw il-funzjoni tal-plejtlits. It-twaqqif ta' prodotti mediċinali li jaġixxu kontra l-plejtlits/NSAIDs/antikoagulanti għandu jiġi kkonsidrat għal livelli ta' plejtlits $<75 \times 10^9/L$ u trattament b'dawn il-prodotti mediċinali għandu jitwaqqaf f'livelli ta' plejtlits $<50 \times 10^9/L$ (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx taqħrif dwar l-użu ta' volanesorsen f'nisa tqal.

Studji tal-animali ma jindikawx effetti diretti jew indiretti li jistgħu jagħmlu ħsara fir-rigward ta' tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Bħala miżura prekawzjonarja, huwa preferibbli li jiġi evitat l-użu ta' dan il-prodott mediċinali waqt it-tqala.

Treddigh

Fi studji mhux kliniċi, livelli ta' volanesorsen fil-ħalib kienu baxxi ħafna fi grieden li jreddgħu. Taqħrif farmakodinamiku/tossikoloġiku disponibbli minn animali wera eliminazzjoni f'ammonti żgħir ħafna ta' volanesorsen fil-ħalib (ara sezzjoni 5.3). Minhabba l-bijodisponibilità orali batuta ta' dan il-prodott mediċinali, huwa kkonsidrat li mhux probabbli li dawn il-konċentrazzjonijiet baxxi fil-ħalib jirriżultaw f'esponiment sistemiku mit-treddigh.

Mhux magħruf jekk volanesorsen jew il-metaboliti jiġux eliminati mal-ħalib tal-bniedem.

Riskju għat-tarbija li għadha titwieled ma jistax jiġi eskluż.

Għandha tittiehed deċizjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx/tastjeni mit-terapija wara li jiġi kkonsidrat l-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-ttrattament għall-mara.

Fertilità

L-ebda taqħrif kliniku fuq l-effett ta' dan il-prodott mediċinali fuq il-fertilità tal-bniedem mhux disponibbli. Volanesorsen m'għandux effett fuq il-fertilità fil-grieden.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Volanesorsen m'għandu l-ebda effett jew f'it li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi studji kliniċi f' pazjenti b'FCS, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni rapportati waqt it-trattament kienu tnaqqis fl-ghadd ta' plejtlits (ara taqsima 4.4), li jsehhu f'40% ta' pazjenti waqt l-istudji ewlenien, u reazzjonijiet fis-sit ta' injezzjoni, li jsehhu fi 82% tal-pazjenti.

Elenku tabellat ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 2 tippreżenta r-reazzjonijiet avversi mill-istudji ta' Fazi 3 f' pazjenti b'FCS li rċievew volanesorsen taht il-ġilda.

Il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi huma mfissra skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$), rari hafna ($< 1/10,000$), u mhux maghruf (ma jistax jiġi stmat mit-taghrif disponibbli). Fi hdan kull ragruppament ta' frekwenzi, reazzjonijiet avversi huma preżentati f' ordni tal-aktar serji jiġu l-ewwel.

Tabella 2: Sommarju ta' reazzjonijiet avversi fi studji kliniċi f' pazjenti b'FCS (N=86)

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna (N,%)	Komuni (N,%)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Tromboċitopenija (10, 12%)	Lewkopenija (2, 2%) Eozinofilja (1, 1%) Purpura tromboċitopenika immuni (1, 1%) Tbengil spontanju (1, 1%)
Disturbi fis-sistema immuni		Reazzjoni għall-immunizzazzjoni (3, 3%) Sensittività eċċessiva (1, 1%) Reazzjoni bħal tal-marda tas-serum (1, 1%)
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni		Dijabete mellitus (1, 1%)
Disturbi psikjatriċi		Nuqqas ta' rqaq (1, 1%)
Disturbi fis-sistema nervuża		Ugigh ta' ras (8, 9%) Ipoaestesija (1, 1%) Presinkope (1, 1%) Emigranja retinali (1, 1%) Sinkope (2, 2%) Sturdament (1, 1%) Rogħda (1, 1%)
Disturbi fl-ghajnejn		Emorragija kongunktivali (1, 1%) Vista mċajpra (1, 1%)
Disturbi vaskulari		Ematoma (3, 3%) Pressjoni għolja (1, 1%) Emorragija (1, 1%) Fwawar (1, 1%)

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna (N,%)	Komuni (N,%)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Epistassi (3, 3%) Soghla (1, 1%) Dispnea (2, 2%) Kongestjoni nazali (1, 1%) Edema faringeali (1, 1%) Tharhir (1, 1%)
Disturbi gastrointestinali		Dardir (8, 9%) Dijarea (4, 5%) Ħalq xott (1, 1%) Emorragija ġengivali (1, 1%) Emorragija fil-ħalq (1, 1%) Tkabbir tal-glandola parotide (1, 1%) Remettar (4, 5%) Ugigh addominali (4, 5%) Distensjoni abdominali (1, 1%) Dispepsja (1, 1%) Nefha ġengivali (1, 1%)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Eritema (4, 5%) Ħakk (4, 5%) Urtikarja (3, 3%) Iperidrozi (2, 2%) Raxx (3, 3%) Petekkje (1, 1%) Ekkimozi (1, 1%) Ghorieq bil-lejl (1, 1%) Papule (1, 1%) Ipertrofija tal-ġilda (1, 1%) Wiċċ minfuh (1, 1%)
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Mijalġja (8, 9%) Artralġja (6, 7%) Ugigh fl-estremittajiet (5, 6%) Artrite (2, 2%) Ugigh fid-dahar (2, 2%) Ugigh muskoloskelettriku (2, 2%) Ugigh fl-ġhonq (2, 2%) Spazmi muskolari (1, 1%) Ebusija tal-ġogi (1, 1%) Mijosite (1, 1%) Ugigh fix-xedaq (1, 1%) Polimijalġija reumatika (1, 1%)
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Ematurja (1, 1%) Proteinurja (1, 1%)

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna (N,%)	Komuni (N,%)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	<p>Eritema fis-sit tal-injezzjoni (67, 78%)</p> <p>Ugħigh fis-sit tal-injezzjoni (38, 44%)</p> <p>Sfurija fis-sit tal-injezzjoni (37, 43%)</p> <p>Nefha fis-sit tal-injezzjoni (25, 29%)</p> <p>Ħakk fis-sit tal-injezzjoni (22, 26%)</p> <p>Bdil fil-kulur fis-sit tal-injezzjoni (19, 22%)</p> <p>Ebusija fis-sit tal-injezzjoni (17, 20%)</p> <p>Tbengil fis-sit tal-injezzjoni (10, 12%)</p> <p>Edema fis-sit tal-injezzjoni (10, 12%)</p>	<p>Astenja (8, 9%)</p> <p>Gheja (8, 9%)</p> <p>Ematoma fis-sit tal-injezzjoni (7, 8%)</p> <p>Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (6, 7%)</p> <p>Urtikarja fis-sit tal-injezzjoni (5, 6%)</p> <p>Šhana fis-sit tal-injezzjoni (5, 6%)</p> <p>Sirdat (5, 6%)</p> <p>Deni (4, 5%)</p> <p>Nixfa fis-sit tal-injezzjoni (4, 5%)</p> <p>Emorragija fis-sit tal-injezzjoni (4, 5%)</p> <p>Ipoestesija fis-sit tal-injezzjoni (4, 5%)</p> <p>Infafaet fis-sit tal-injezzjoni (3, 3%)</p> <p>Telqa (2, 2%)</p> <p>Thoss is-šhana (2, 2%)</p> <p>Marda bħall-influwenza (2, 2%)</p> <p>Skonfort fis-sit tal-injezzjoni (2, 2%)</p> <p>Infjammazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (2, 2%)</p> <p>Massa fis-sit tal-injezzjoni (2, 2%)</p> <p>Ugħigh (2, 2%)</p> <p>Paraestesija fis-sit tal-injezzjoni (1, 1%)</p> <p>Skorċa fis-sit tal-injezzjoni (1, 1%)</p> <p>Papule fis-sit tal-injezzjoni (1, 1%)</p> <p>Edema (1, 1%)</p> <p>Ugħigh fis-sider mhux kardijaku (1, 1%)</p> <p>Emorragija fis-sit ta' titqib tal-važi (1, 1%)</p>
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fl-ghadd ta' plejtlits (34, 40%)	<p>Žieda fil-kreatinina fid-demm (1, 1%)</p> <p>Žieda fl-urea fid-demm (1, 1%)</p> <p>Tnaqqis fit-tneħħija ta' kreatinina mill-kliewi (1, 1%)</p> <p>Žieda fit-transaminases (1, 1%)</p>

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna (N,%)	Komuni (N,%)
		Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelloli bojod tad-dem (1, 1%) Tnaqqis fl-emoglobina (1, 1%) Żieda fl-enzimi tal-fwied (1, 1%) Żieda fil-Proporzjon normalizzat internazzjonali (INR, international normalized ratio) (1, 1%)
Feriment, Avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		Kontużjoni (3, 3%)

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Tromboċitopenija

Fl-istudju ewlieni ta' Fazi 3 f'pazjenti b'FCS (l-istudju APPROACH), tnaqqis ikkonfermat fl-ghadd ta' plejtlits għal taht il-livell tan-normal ($140 \times 10^9/L$) kien osservat f'75% tal-pazjenti b'FCS ittrattati b'volanesorsen u 24% ta' pazjenti fuq placebo; tnaqqis ikkonfermat għal taht $100 \times 10^9/L$ kien osservat f'47% ta' pazjenti ttrattati b'volanesorsen meta mqabbla ma' ebda pazjent fuq placebo. F'APPROACH u fl-estensjoni tiegħu bit-tikketta tingħaraf (CS7), pazjenti li ma baqghux fuq it-terapija minhabba l-livelli ta' plejtlits kienu jinkludu 3 pazjenti b'ghadd ta' plejtlits $<25 \times 10^9/L$, 2 b'ghadd ta' plejtlits bejn $25 \times 10^9/L$ u $50 \times 10^9/L$, u 5 b'ghadd ta' plejtlits bejn $50 \times 10^9/L$ u $75 \times 10^9/L$. L-ebda wiehed minn dawn il-pazjenti ma kellu xi każ magħguri ta' emorraġija u kollha rkupraw għal ghadd normali ta' plejtlits wara li twaqqfet il-medicina u l-ghoti ta' glukokortikosteroidi meta indikat b'mod mediku.

Immunogenicità

Fl-istudji klinici ta' Fazi 3 (CS16 u APPROACH), 16% u 30% ta' pazjenti ttrattati b'volanesorsen ittestjaw pożittivi għal antikorpi kontra l-medicina waqt trattament ta' 6 xhur u 12-il xahar, rispettivament. L-ebda evidenza ta' bidla fil-profil tas-sikurezza jew rispons kliniku ma kien assoċjat mal-preżenza ta' antikorpi kontra l-medicina; madanakollu dan hu bbażat fuq tagħrif ristrett fuq perijodu ta' żmien twil (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni, definiti bhala kull reazzjoni lokali tal-gilda fis-sit tal-injezzjoni li tippersisti għal aktar minn jumejn sehhew fi 82% tal-pazjenti trattati b'volanesorsen fl-istudju APPROACH u fl-istudju t'estensjoni bit-tikketta tingħaraf tiegħu (CS7). Dawn ir-reazzjonijiet lokali huma fil-maġġor parti tagħhom hfief u ġeneralment jikkonsistu minn wiehed jew aktar minn dawn li ġejjin: eritema, uġiġh, ħakk jew nefha lokalizzata. Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni ma sehhewx bl-injezzjonijiet kollha u rriżultaw f'waqfien għal pazjent 1 fl-istudju APPROACH.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati.

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Mhemmx esperjenza klinika b'doża eċċessiva ta' dan il-prodott medicinali. Fil-każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu osservati b'reqqa u għandha tingħata kura ta' appoġġ, skont kif meħtieġ.

Sintomi ta' doża eċċessiva huma mistennija li jkunu ristretti għal sintomi kostituzzjonali u reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni.

Emodjalisi x'aktarx li ma jkunx ta' benefiċċju peress li volanesorsen jiġi distribwit malajr fiċ-ċelloli.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: {mhux assenjat}, Kodiċi ATC: {mhux assenjat}

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Volanesorsen huwa oligonukleotide antisens maħsub biex jimpedixxi l-formazzjoni ta' apoC-III, proteina li hi rikonossuta li tirregola kemm il-metaboliżmu ta' trigliċeridi u t-tnehhija mill-fwied ta' kajlomikroni u lipoproteini oħrajn arrikiti bi trigliċeridi. L-irbit selettiv ta' volanesorsen mal-messaġġier tal-aċidu ribonukleotide (mRNA) ta' apoC-III fi hdan ir-reġjun mhux tradott ta' 3' fil-pożizzjoni tal-baži 489-508 jikkaġuna id-degradazzjoni tal-mRNA. Dan l-irbit jevita t-traduzzjoni tal-proteina apoC-III, b'hekk inehhi impeditur tat-tnehhija ta' trigliċeridi u jippermetti l-metaboliżmu permezz ta' rotta indipendenti mil-LPL.

Effetti farmakodinamiċi

Effetti ta' Waylivra fuq parametri ta' lipidi

F' APPROACH, l-istudju kliniku ta' Fazi 3 f' pazjenti b'FCS, Waylivra naqqas il-livelli ta' trigliċeridi fl-istat sajjem, il-kolesterol totali, kolesterol mhux HDL, apoC-III, apoB-48 u trigliċeridi ta' kajlomikron u zied LDL-C, HDL-C u apoB (ara Tabella 3).

Tabella 3: Linja Baži Medja u Bidla Perċentwali fil-Parametri ta' Lipidi mil-Linja Baži sa Xahar 3

Parametru ta' Lipidi (g/L għal apoC-III, apoB, apoB-48: mmol/L għal kolesterol, trigliċeridi)	Plaċebo (N=33)		Volanesorsen 285 mg (N=33)	
	Linja Baži	Bidla %	Linja Baži	Bidla %
Trigliċeridi	24.3	+24%	25.6	-72%
Kolesterol Totali	7.3	+13%	7.6	-39%
LDL-C	0.72	+7%	0.73	+139%
HDL-C,	0.43	+5%	0.44	+45%
Mhux HDL-C	6.9	+14%	7.1	-45%
ApoC-III	0.29	+6%	0.31	-84%
ApoB	0.69	+2%	0.65	+20%
ApoB-48	0.09	+16%	0.11	-75%
Trigliċeridi ta' Kajlomikron	20	+38%	22	-77%

Elettrofizjologija Kardijaka

F'konċentrazzjoni tal-medicina 4.1 darbiet l-oghla konċentrazzjoni fil-plażma (C_{max}) tad-doża massima rakkomandata (285 mg injezzjoni taht il-gilda), volanesorsen ma dewwimx l-intervall QT (QTc) ikkorreġut għat-rata tal-qalb.

Effikaċja klinika u sigurtà

Studju APPROACH f' pazjenti b'FCS

L-istudju APPROACH huwa studju kliniku kawwali, multiċentriku u double-blind ta' 52 ġimgha bi placebo bħala kontroll f' 66 pazjent b'FCS, li jevalwa 285 mg volanesorsen mogħtija bħala injezzjoni taħt il-ġilda (33 trattati b'volanesorsen, 33 bi placebo). Il-kriterji ewlenien fl-inkluzjoni kienu dijanjosi ta' FCS (iperproteinemija ta' Tip 1) f' kombinazzjoni ma' storja ta' kajlomikronemija bid-dokumentazzjoni bħala evidenza ta' serum li jidher qisu halib jew dokumentazzjoni ta' kejl ta' TG fl-istat sajjem ≥ 880 mg/dl.

Dijanjosi ta' FCS kien jeħtieġ dokumentazzjoni ta' mill-inqas wiehed minn dawn li ġejjin:

- Omozigota konfermat, eterozigota kompost jew eterozigota doppju għal mutazzjonijiet magħrufin għal telf ta' funzjoni f' ġeni kawzanti tat-Tip 1 (bħal LPL, APOC2, GPIHBP1 jew LMF1)
- Attività ta' LPL fil-plażma wara l-eparina ta' $\leq 20\%$ tan-normal.

Pazjenti li jkunu ħadu Glybera fi żmien sentejn qabel l-iskrinjar kienu esklużi mill-istudju.

Dsatax mit-33 pazjent fil-grupp ta' volanesorsen lestew 12-il xahar ta' studju bit-trattament. Tlettax minn dawn il-pazjenti kellhom aġġustament/pawża fid-doża matul l-istudju. Mit-tlettax, 5 kellhom pawża fid-doża, 5 kellhom aġġustament fid-doża u 3 kellhom kemm pawża fid-doża u aġġustament fid-doża.

L-età medja kienet ta' 46 sena (firxa 20-75 sena; 5 pazjenti kienu ≥ 65 sena); 45% kienu rġiel; 80% kienu Bojod, 17% kienu Azjatiċi, u 3% kienu ta' razez oħra. Indici tal-massa korporali (BMI) medju kien ta' 25 kg/m². Storja ta' pankreatite dokumentata giet rapportata għal 76% tal-pazjenti u storja ta' dijabete kienet rapportata għal 15% tal-pazjenti; 21% tal-pazjenti kellhom storja dokumentata ta' lipemija retinalis u 23% tal-pazjenti kellhom storja dokumentata ta' ksantoma eruttiva. L-età medjana ta' dijanjosi kienet ta' 27 sena, bi 23% murija li m'għandhomx mutazzjoni ġenetika magħrufa għal FCS.

Mad-dhul fl-istudju, 55% tal-pazjenti kienu fuq terapija li jbaxxu l-lipidi (48% fuq fibrati, 29% fuq żjut tal-ħuta, 20% fuq impedituri ta' HMG-CoA reductase), 27% kienu fuq mediċini tal-uġiġħ, 20% kienu fuq impedituri tal-aggregazzjoni tal-plejtlits, u 14% kienu fuq supplimenti nutrizzjonali. It-terapija fl-isfond li jnaqqsu l-lipidi baqgħu konsistenti tul l-istudju. Pazjenti kienu pprojbiti mill-jirċievu aferesi tal-plażma fi żmien 4 ġimghat qabel l-iskrinjar jew waqt l-istudju. 11% tal-pazjenti kienu rċevew minn qabel terapija tal-ġeni għan-nuqqas ta' lipase tal-lipoproteini (i.e. alipogene tiparvovec), għal medja ta' 8 snin qabel il-bidu tal-istudju. Wara dieta ta' 6 ġimghat bħala perijodu ta' thejjija, il-livell ta' trigliceridi fl-istat sajjem kien ta' 2,209 mg/dL (25.0 mmol/l). Konformità ma' restrizzjoni tad-dieta u alkoholi kienet rinforzata permezz ta' sessjonijiet perijodiċi ta' counselling waqt l-istudju.

Waylivra wassal għal tnaqqis statistikament sinjifikanti fil-livelli ta' trigliceridi meta mqabbel mal-placebo fil-punt aħhari primarju t'effikaċja, imfisser bħala bidla perċentwali mil-linja bażi sa Xahar 3 ta' trigliceridi fl-istat sajjem, minbarra incidenza aktar baxxa ta' pankreatite fuq il-perijodu ta' 52 ġimgha f' analizi post-hoc (Tabella 4).

Fil-punt aħhari primarju t'effikaċja, id-differenza fit-trattament bejn volanesorsen u placebo f'bidla perċentwali medja ta' trigliceridi fl-istat sajjem kienet ta' -94% (95% CI: -122%, -67%; $p < 0.0001$), bi tnaqqis ta' -77% mil-linja bażi (95% CI: -97, -56) f' pazjenti li jirċievu volanesorsen u b'żieda ta' 18% mil-linja bażi (95% CI: -4, 39) f' pazjenti li jirċievu placebo (Tabella 4).

Tabella 4: Bidla Medja mil-Linja Bażi fi Trigliceridi fl-Istat Sajjem fl-Istudju ta' Fazi 3 bi Placebo bħala Kontroll f'Pazjenti b'FCS fix-Xahar 3 (APPROACH)

	Placebo (N=33)	Volanesorsen 285 mg (N=33)	Differenza Relattiva fil-Bidla vs Placebo
Bidla Perċentwali Medja f'LS (95% CI)	+18% (-4, 39)	-77% (-97, -56)	-94%* (-122, -67)
Bidla Assoluta Medja fl-LS (95%	+92 (-301, +486) mg/dL +1 (-3, +5) mmol/L	-1,712 (-2,094, -1,330) mg/dL	-1,804 (-2,306, -1,302) mg/dL

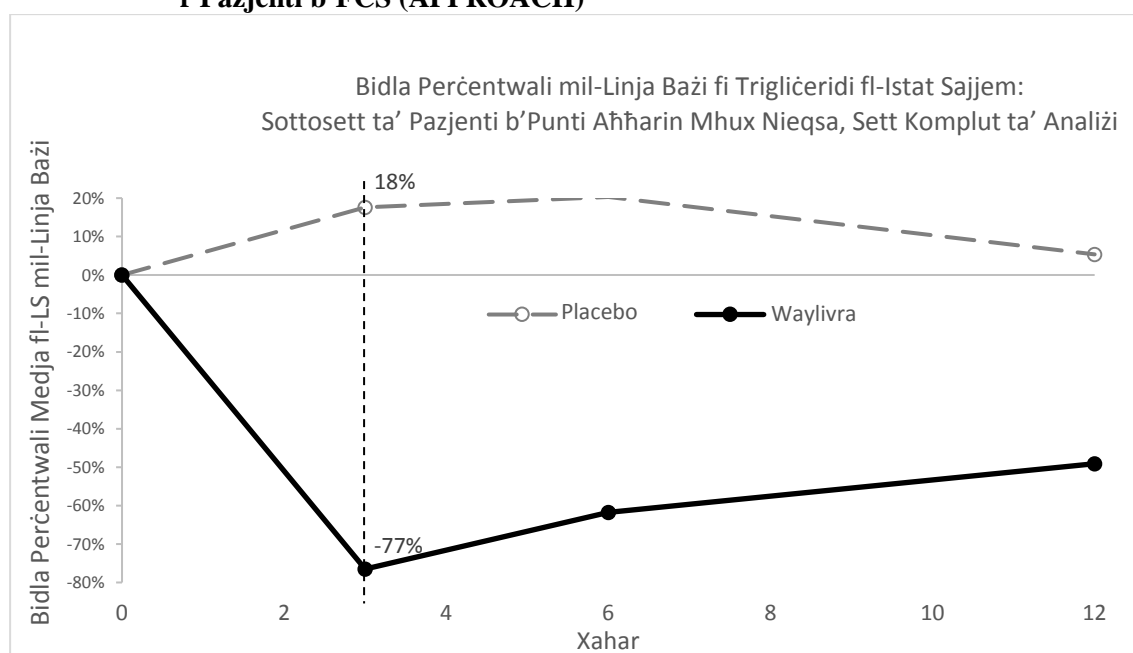
CI mg/dL jew mmol/L		-19 (-24, -15) mmol/L	-20 (-26, -15) mmol/L
---------------------	--	-----------------------	-----------------------

*valur p < 0.0001 (punt ahhari primarju ta' effikaċja)

Differenza = Medja LS ta' [Bidla % volanesorsen - Bidla % Plaċebo] (Mudell ANCOVA)

Il-bidu tat-tnaqqis kien mghaġġel b' separazzjoni mill-plaċebo muri kmieni minn 4 ġimghat u rispons massimu muri fit-12-il ġimgha, bi tnaqqis kliniku u statistikament sinjifikanti ta' trigliceridi miżmum fuq 52 ġimgha (Figura 1). Il-bidla percentwali medja ta' trigliceridi fl-istat sajjem kienet differenti b' mod sinjifikanti bejn il-gruppi ta' volanesorsen u plaċebo wara 3, 6 u 12-il xahar: il-grupp ta' volanesorsen kien jinkludi pazjenti li ma lestewx id-doża imma li rritornaw għal evalwazzjoni matul l-istudju ta' 52 ġimgha. Ma kienx hemm differenzi sinjifikanti fl-effett ta' trattament madwar il-fatturi ta' stratifikazzjoni ta' preżenza jew assenza fl-istess waqt ta' aċidi grassi tal-omega-3 jew fibrati.

Figura 1: Bidla Percentwali Medja f'LS ta' Trigliceridi fl-Istat Sajjem fl-Istudju ta' Fazi 3 f'Pazjenti b'FCS (APPROACH)



Bidla percentwali medja f'LS mil-linja bażi fi trigliceridi fl-istat sajjem abbażi tat-tagħrif osservat huma murija.

Differenza = Medja f'LS ta' [Bidla % volanesorsen – Bidla % Plaċebo] (Mudell ANCOVA)

valur p mill-mudell ta' ANCOVA <0.0001 fix-Xahar 3 (punt ta' effikaċja primarja), Xahar 6 u Xahar 12

Riżultati ta' effikaċja addizzjonali għal bidliet fi trigliceridi huma preżentati f'Tabella 5.

Il-maġġoranza tal-pazjenti li rċievew volanesorsen esperjenzaw tnaqqis klinikament sinjifikanti fit-trigliceridi.

Tabella 5: Riżultati Addizzjonali għal Bidliet fi Trigliceridi fl-istudju Approach (Il-punt ahhari primarju fix-Xahar 3)

Parametru fix-Xahar 3 ^a	Plaċebo (N=31)	Volanesorsen 285 mg (N=30)
Percentwali ta' pazjenti ^b bi trigliceridi fil-plażma fl-istat sajjem <750 mg/dL (8.5 mmol/L)*	10%	77%

Perċentwali ta' pazjenti ^c b'≥40% tnaqqis fi trigliċeridi fl-istat sajjem**	9%	88%
--	----	-----

^a Il-punt aħhari ta' Xahar 3 kien definit bhala l-medja tal-ewalwazzjoni fl-istat sajjem ta' Ġimgħa 12 (Jum 78) u Ġimgħa 13 (Jum 85). Jekk vista 1 kienet nieqsa, allura l-vista l-oħra intużat bhala l-punt aħhari.

^b Id-denominatur għal kalkulazzjoni perċentwali kien l-għadd totali ta' pazjenti b'FAS bi trigliċeridi fl-istat sajjem b'linja bazi ta' ≥750 mg/dL (jew 8.5 mmol/L) f'kull grupp ta' trattament.

^c Id-denominatur għal kalkulazzjoni tal-perċentwali kien l-għadd totali ta' pazjenti b'kull grupp ta' trattament.

* valur p = 0.0001

**valur p <0.0001

Valuri p b'mudell ta' rigressjoni loġistika bi trattament, preżenza ta' pankreatite u l-preżenza ta' aċidi grassi ta' omega-3 u/jew fibrati bhala fatturi, u trigliċeridi fl-istat sajjem transformati għal logaritmi fil-linja bazi bhala kovarjant.

Fl-istudju APPROACH, l-inciċenza numerika ta' pankreatite f'pazjenti trattati b'volanesorsen kienet inqas meta mqabbla ma' plaċebo (3 pazjenti, 4 każijiet fi 33 pazjent fuq plaċebo vs pazjent 1, każ 1 fi 33 pazjent fuq volanesorsen).

Analizi ta' pazjenti bi storja ta' każijiet ta' pankreatite rikorrenti (≥2 każijiet f'5 snin qabel il-Jum ta' Studju 1) uriet tnaqqis sinjifikanti fl-attakk ta' pankreatite f'pazjenti trattati b'volanesorsen meta mqabbla ma' pazjenti trattati bi plaċebo (p=0.0242). Fil-grupp ta' volanesorsen, mis-7 pazjenti li kellhom 24 attakk aġġudikat ta' pankreatite fil-5 snin ta' qabel, l-ebda wiehed mill-pazjenti ma' esperjenza attakk ta' pankreatite matul it-52 ġimgħa ta' trattament. Fil-grupp tal-plaċebo, mill-4 pazjenti li kellhom 17-il attakk aġġudikat ta' pankreatite fil-5 snin ta' qabel, 3 pazjenti esperjenzaw 4 attakki ta' pankreatite matul it-52 ġimgħa ta' trattament.

Studju ta' estensjoni b'tikketta tingħaraf f'pazjenti b'FCS

L-istudju CS7 huwa studju għaddej ta' Fazi III, multiċentriku ta' estensjoni bit-tikketta tingħaraf, maħluq biex jevalwa l-effikaċja ta' dożaġġ u dożaġġ estiz b'volanesorsen f'pazjenti b'FCS. Il-pazjenti kollha arwolati jew kienu pparteċipaw qabel fl-Istudju APPROACH, jew fl-Istudju CS16, jew kienu pazjenti ġodda ta' FCS u kienu lestew evalwazzjoni ta' kwalifikazzjoni qabel l-għoti ta' volanesorsen 285 mg darba fil-ġimgħa jew bi frekwenza mnaqqsa għal raġunijiet ta' sikurezza jew tollerabilità kif stabbilit fl-istudju tal-Indiċi tagħhom Total ta' 67 pazjent ġew trattati u 50 (74%) pazjent għadhom fuq trattament, magħmula minn 38 (76%) ta' pazjenti fil-grupp li ma kienx ha trattament qabel, 9 (18%) fil-grupp APPROACH-volanesorsen u 3 (6%) fil-grupp CS16-volanesorsen. Mill-50 pazjent li għadhom fuq it-trattament, 8 kellhom pawża fid-doża, 8 kellhom aġġustament fid-doża u 29 kellhom kemm pawża fid-doża u aġġustament fid-doża.

L-aktar tagħrif riċenti tal-Istudju CS7 għaddej hu provdut f'Tabella 6. Il-bidla perċentwali f'TG fl-istat sajjem mill-Istudju tal-Indiċi tal-Linja Bazi għall-Istudju bit-Tikketta Tingħaraf fix-Xahar 3 għall-pazjenti f'APPROACH u CS16 fuq volanesorsen kienet ta' -49.2% u -64.9% rispettivament. Il-bidla perċentwali f'TG fl-istat sajjem mill-Istudju tal-Indiċi tal-Linja Bazi għall-Istudju bit-Tikketta Tingħaraf fix-Xahar 6 għal Xahar 12 għall-pazjenti f'APPROACH fuq volanesorsen kienet ta' -54.8% u -35.1% rispettivament.

Tabella 6: Ġabra fil-Qosor għal Trigliċeridi fl-Istat Sajjem ((SD, SEM) mg/dl medju) maż-Żmien fl-Istudju CS7

Punt ta' Żmien	Grupp ta' Pazjenti li ma Kinux Hadu Kura Qabel (Linja Baži tal-Istudju bit-Tikketta Tingharaf ^a , N=51)			APPROACH-volanesorsen (Linja Baži tal-Istudju tal-Indiċi ^a , N=14)			CS16-volanesorsen (Linja Baži tal-Istudju tal-Indiċi ^a , N=3)		
	n	Valur Osservat	% bidla mil-Linja Baži f'CS7	n	Valur Osservat	% bidla mil-Linja Baži f'APPROACH	n	Valur Osservat	% bidla mil-Linja Baži f'CS16
Linja Baži ^a	51	2341 (1193, 167)	-	14	2641 (1228, 328)	-	3	2288 (1524, 880)	-
Xahar 3	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)
Xahar 6	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)
Xahar 12	39	1345 (959, 154)	-31.6 (44.6, 7.1)	12	1670 (1198, 346)	-35.1 (45.6, 13.2)	3	1369 (897, 518)	-39.9 (34.2, 19.7)
Xahar 15	22	1374 (1090, 232)	-36.4 (41.0, 8.7)	10	1886 (1219, 386)	-26.5 (57.4, 18.1)	0	NC	NC
Xahar 18	9	1139 (690, 230)	-38.7 (42.1, 14.0)	7	1713 (1122, 424)	-38.4 (32.2, 12.2)	0	NC	NC

^a Il-valuri fil-linja baži għall-grupp li ma kinux hadu kura qabel kienu mehuda mill-istudju b'tikketta tingharaf CS7 u l-linja baži għall-gruppi APPROACH-volanesorsen u CS16-volanesorsen kienu mehudin mill-istudju tal-indiċi rispettiv.

NC = (not calculated) mhux ikkalkulat

Popolazzjoni anzjana

Studji kliniċi kienu jinkludu 4 pazjenti b'FCS li għandhom 65 sena u ttrattati b'volanesorsen fi studji b'kontroll każwali (studju CS2 ta' fażi II, pazjent 1; APPROACH 3 pazjenti), u 6 pazjenti li għandhom 65 sena u aktar fl-istudju ta' estensjoni bit-tikketta tingharaf (CS7). Ma kien hemm l-ebda differenza osservata fis-sigurta jew l-effettività bejn dawn il-pazjenti u pazjenti iżgħar, madanakollu d-dejta hija limitata f'din is-sottopopolazzjoni.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'volanesorsen f'wieħed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' sindrome familjali ta' kajlomikronemija (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara injezzjoni taht il-ġilda, l-oghla konċentrazzjonijiet ta' volanesorsen fil-plażma ġeneralment jintlaħqu f'2 sa 4 sigħat. Il-bijodisponibilità assoluta ta' volanesorsen wara għotja waħda taht il-ġilda hi ta' madwar 80% (x'aktarx oghla minhabba li AUC ta' 0 għal 24 siegħa giet użata u volanesorsen għandu half-life ta' aktar minn ġimagħtejn)

Wara doża ta' 285 mg darba fil-gimgha f'pazjenti b'FCS, il-medja geometrika stmata (koeffiċjent ta' varjazzjoni % ta' medja geometrika) fl-istat fiss C_{max} hi ta' 8.92 $\mu\text{g/ml}$ (35%), AUC_{0-168h} hi 136 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (38%) u C_{min} hi 127 ng/ml (58%) f'pazjenti li jibqgħu negattivi għal antikorpi antimediċinali. Kors ta' dożaġġ alternattiv ta' 285 mg volanesorsen kull ġimagħtejn jirriżulta f' C_{min} fi stadju fiss ta' madwar 58.0 ng/ml b' C_{max} u AUC simili meta mqabbel ma' kors ta' dożaġġ ta' darba fil-gimgha.

Distribuzzjoni

Volanesorsen kien distribwit malajr u b'mod wiesa' ġot-tessuti wara l-ghoti taħt il-ġilda jew ġol-vina fl-ispeċi kollha evalwati. Il-volum stmat ta' distribuzzjoni fl-istat fiss (V_{ss}) f'pazjenti b'FSS kien ta' 330 L. Volanesorsen huwa marbut hafna ma' proteini fil-plażma tal-bniedem (>98%) u l-irbit ma jiddependix mill-konċentrazzjoni.

Studji *in vitro* juru li volanesorsen mhux substrat jew impeditur ta' P-glikoproteina (P-gp), il-proteina ta' rezistenza tal-kanċer tas-sider (BRCP, breast cancer resistance protein), polipeptidi organiċi li jittrasportaw anjoni (organic anion transporting polypeptides, OATP1B1, OATP1B3), pompa ta' esportazzjoni ta' melħ tal-bila (BSEP, bile salt export pump), trasportaturi organiċi ta' katjoni (OCT1, OCT2, organic cation transporters), jew trasportaturi organiċi ta' enijens (OAT1, OAT3, organic anion transporters).

Bijotrasformazzjoni

Volanesorsen mhux substrat għal metabolizmu CYP, u huwa metabolizzat f'tessuti b'endocucleases biex jifforma oligonukleotidi li mbagħad huma substrati għal metabolizmu addizzjonali b'exonucleases. Volanesorsen mhux mibdul huwa l-komponent ewlieni fiċ-ċirkolazzjoni.

Studji *in vitro* jindikaw li volanesorsen mhux impeditur ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, jew CYP3A4 jew induttur ta' CYP1A2, CYP2B6, jew CYP3A4.

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni jinvolvi kemm il-metabolizmu fit-tessuti u l-eliminazzjoni fl-awrina. L-irkuprar urinarju tal-mediċina oriġinali kien ristrett fil-bniedem b'<3% tad-doża tad-doża mogħtija taħt il-ġilda tiġi rkuprata fi żmien 24 siegħa wara l-ghotja. Il-mediċina oriġinali u metaboliti mqassra ta' katini b'5 sa 7 mer kienu jghoddu għal madwar 26% u 55% ta' oligonukleotidi rkuprati fl-awrina. Wara l-ghoti taħt il-ġilda, il-half-life tal-eliminazzjoni terminali hija ta' madwar 2 sa 5 ġimghat.

F'animali, l-eliminazzjoni ta' volanesorsen kienet bil-mod u seħħet prinċipalment permezz ta' eskrezzjoni urinarja, li jirrifletti tneħħija rapida mill-plażma prinċipalment mit-tessuti. Kemm volanesorsen u metaboliti oligonukleotidi mqassra (prinċipalment metaboliti ta' 7-mer (iġġenerati jew minn 3'-deletions jew 5'-deletions)) kienu identifikati fl-awrina tal-bniedem.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Farmakokinetiċi b'doża waħda jew multipla ta' volanesorsen f'voluntieri b'saħħithom u pazjenti b'ipertrigliceridemija wrew li s- C_{max} ta' volanesorsen huwa proporzjonali mad-doża fuq firxa wiesgħa ta' 100 sa 400 mg u l-AUC huwa ftit aktar minn dak proporzjonali għad-doża fuq l-istess firxa dożali. L-istat fiss intlaħaq f'madwar 3 xhur wara l-bidu ta' volanesorsen. L-akkumulazzjoni f' C_{min} kienet osservata (7 għal 14-il darba) u ma giet osservata l-ebda zieda jew kemxejn f' C_{max} jew fl-AUC wara l-ghoti taħt il-ġilda darba fil-gimgha fuq il-firxa dożali ta' 200 sa 400 mg. Xi akkumulazzjoni fl-AUC u C_{max} kienet osservata fid-doża ta' 50 għal 100 mg. Peress li d-doża mogħtija ser tkun ta' 285 mg kull ġimagħtejn jew 142.5 mg kull ġimgha, zieda żgħira f' C_{max} jew fl-AUC hija mistennija fuq dożaġġ multiplu fl-ambjent kliniku.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tissuggerixxi li indeboliment hafif u moderat tal-kliewi m'ghandux effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment sistemiku ta' volanesorsen. L-ebda taghrif mhux disponibbli ghal pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetici ta' volanesorsen f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied mhumiex maghrufin.

Età, sess, piż, u razza

Abbażi tal-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-età, il-piż tal-ġisem, is-sess jew ir-razza m'ghandhomx effett kliniku fuq l-esponiment ta' volanesorsen. Hemm dejta limitata disponibbli għall-individwi >75 sena.

Formazzjoni ta' antikorpi anti-volanesorsen li jaffettwaw il-farmakokinetici

Il-formazzjoni ta' antikorpi li jintrabtu ma' volanesorsen dehru li žiedu it-total ta' C_{min} b'² sa 19-il darba.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Taghrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakologika, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer jew tossiċità għar-riproduzzjoni u l-iżvilupp ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin,

Id-doża u t-tnaqqis dipendenti maż-żmien fl-ghadd ta' plejtlits kienu osservati f'xadini *Cynomolgus* fi studji f'doża ripetuta. It-tnaqqis kien gradwali, awtosostenibbli u ma naqqasx għal-livelli avversi. F'xadini individwali, tromboċitopenija severa kienet innodata fl-istudju ta' 9 xhur ta' gruppi trattati bil-medicina f'esponimenti klinikament rilevanti u ġiet osservata wkoll fi studji klinici. It-tnaqqis fl-ghadd tal-plejtlits ma kienx akut u t-tnaqqis niżel taht 50,000 ċellola/ μ l. L-ghadd ta' plejtlits irkupra wara li twaqqaf it-ttrattament imma reġa' tnaqqas darb' ohra għal taht 50,000 ċellola/ μ l wara li t-ttrattament reġa' tkompla f'xi xadini. Tnaqqis fl-ghadd ta' plejtlits kien osservat ukoll fi studji b'doża ripetuta f'animali gerriema. Attwalment modulu ta' azzjoni għat-tromboċitopenija osservata għadu mhux maghruf.

Fi studji mhux klinici, livelli ta' volanesorsen fil-halib kienu baxxi hafna fi ġrieden li qed iredgħu. Il-konċentrazzjonijiet fil-halib tas-sider fil-ġrieden kienu >800 darba aktar baxxi minn konċentrazzjonijiet effettivi fit-tessut tal-fwied tal-omm. Minhabba l-bijodisponibilità orali batuta ta' volanesorsen, huwa kkonsidrat li mhux probabbli li dawn il-konċentrazzjonijiet baxxi tal-halib jirriżultaw f'esponiment sistemiku mit-treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)

Ilma għall-injezzjonijiet.

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibilità, dan il-prodott mediċinali m'ghandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

Dan il-prodott mediċinali jista' jitneħha minn ġol-frigġ u jinżamm, fil-kartuna oriġinali, fit-temperatura tal-kamra (taħt 30 °C) għal sa 6 ġimgħat. F'dan il-perijodu ta' 6 ġimgħat, ikun jista' jinżamm kif meħtieġ f' temperatura tal-frigġ u f' temperatura tal-kamra (sa 30 °C). Dan il-prodott mediċinali għandu jintrema minnufih jekk ma jintużax fi żmien 6 ġimgħat wara li jkun tneħha l-ewwel darba mill-ħażna tal-frigġ.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-frigġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Aħżen fil-kartuna oriġinali sabiex tiproteġi mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u dak li hemm ġo fih

Doża unika. Siringa mimlija għal-lest fi hġieg ta' Tip 1 b'tapp tal-lastku tal-chlorobutyl silikonizzat u għatu tal-labra, mimlija biex tagħti 1.5 ml ta' soluzzjoni.

Daqsijiet tal-pakkett ta' siringa wahda mimlija għal-lest jew pakketti multipli ta' 4 (4 pakketti ta' 1) siringi mimlijin għal-lest.

Jista' jkun li mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett ikunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Dan il-prodott mediċinali għandu jġi spezzjonat viżwalment qabel jingħata. Is-soluzzjoni għandha tkun ċara u mingħajr kulur għal safranija ċara. Jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra u jkun fiha frak viżibbli, il-kontenut m'għandux jġi injettat u l-prodott mediċinali għandu jġi ritornat lura lill-ispizerija.

Uża kull siringa mimlija għal-lest darba biss u mbagħad qieghed fir-recipjent tax-xfafar għar-rimi għal rimi b'konformità mal-linji gwida tal-komunità.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
Regus House, Harcourt Centre,
Harcourt Road,
Dublin 2
L-Irlanda

8. IN-NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 03 Mejju 2019

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEK MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jipprezenta l-ewwel rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza ddettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tqegħid fis-suq ta' Waylivra f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inkluż il-mezzi ta' komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

L-ghan tal-programm huwa li jipprovdi tagħrif dwar ir-riskji ta' tromboċitopenija u fsada; li javża dwar monitoraġġ tal-plejtlits u jipprovdi dettalji dwar l-algoritmu tal-aġġustament tal-frekwenza tad-doża.

L-MAH għandu jiżgura li kull Stat Membru fejn Waylivra huwa fis-suq, kull professjonist fil-qasam tas-saħha, pazjent jew dawk li jieħdu hsiebu li huma mistennija li jagħtu, jiddispensaw jew jużaw Waylivra ikollhom aċċess għall-/ikunu pprovduti b'dan il-pakkett edukattiv li ġej:

- Materjal edukattiv għat-Tabib
- Pakkett ta' informazzjoni għall-Pazjent

- **Il-materjal edukattiv għat-tabib** għandu jkun fih:
 - Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
 - Gwida għall-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħha

- **Il-Gwida għall-professjonisti fil-qasam tal-kura** tas-saħha għandu jkun fiha dawn il-punti ewlenin:
 - Informazzjoni relevanti dwar tromboċitopenija u fsada severa
 - Dettalji dwar il-popolazzjoni f'riskji oġġla ta' tromboċitopenija u fsada (eż. dawk li jiżnu inqas minn 70 kg), u pazjenti li għalihom Waylivra huwa kontraindikata (i.e. pazjenti bi tromboċitopenija kronika jew mhux spjegata)
 - Rakkomandazzjonijiet dwar il-monitoraġġ tal-plejtlits inkluż rakkomandazzjonijiet dwar l-aġġustament tad-doża, kemm qabel kif ukoll matul it-trattament.
 - Il-pazjenti għandhom ikunu konxji mill-possibbiltà ta' tromboċitopenija u jfittxu attenzjoni medika minnufih f'każ ta' sinjali ta' fsada. Il-pazjenti għandhom jiġu mfakkra sabiex jaqraw il-fuljett ta' tagħrif għall-pazjent u l-gwida għall-pazjent/dawk li jieħdu hsiebu
 - Informazzjoni dwar ir-reġistru tal-marda ta' FCS u l-istudju PASS u l-importanza li jikkontribwixxu lejn dawk l-istudji.

- **Il-pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent** għandu jkun fih:
 - Fuljett ta' tagħrif għall-pazjent
 - Gwida għall-pazjent/dawk li jieħdu hsiebu

- **Il-Gwida għall-pazjent/dawk li jieħdu hsiebu** għandu jkun fiha dawn il-messaġġi ewlenin:
 - Informazzjoni relevanti dwar tromboċitopenija u fsada severa
 - L-importanza tal-monitoraġġ tal-livell tal-plejtlits
 - Il-possibbiltà ta' hteġa ta' aġġustamenti fid-doża jew pawzi fit-trattament ibbażati fuq ir-riżultati tat-testijiet tal-plejtlits
 - Il-bżonn li jkunu konxji u attenti għal sinjali ta' tromboċitopenija u l-importanza li jfittxu assistenza immedjata mingħand professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħha
 - Informazzjoni dwar ir-reġistru tal-marda ta' FCS u l-istudju PASS u l-importanza li jikkontribwixxu lejn dawk l-istudji
 - Rappurtaġġ ta' kwalunkwe reazzjoni avversa tal-medicina lil professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħha.

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14(7) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
<p>Studju mhux intervenzjonali dwar is-sigurta wara l-awtorizzazzjoni (PASS): l-applikant għandu jwettaq u jissottometti r-rizultati ta' studju bbażat fuq Regjistru sabiex tiġi evalwata s-sigurtà ta' Waylivra fuq tromboċitopenija u fsada (inkluż ir-rata ta' incidenza, severità u eżiti) f'pazjenti b'FCS skont ir-rakkomandazzjoni tad-doża u l-algoritmu tad-doża u tinvestiga l-aderenza mal-monitoraġġ tal-plejlits u r-rekwiziti għall-aġġustamenti tad-doża.</p> <p>L-applikant ser jiżgura segwitu fuq tul ta' żmien tal-pazjenti fir-Regjistru.</p>	<p>K3 2026</p>

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA - PAKKETT WIEHED

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Waylivra 285 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest volanesorsen

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull ml fih 200 mg volanesorsen sodium, ekwivalenti għal 190 mg volanesorsen.
Kull siringa mimlija għal-lest b' doża unika fiha 285 mg volanesorsen f' 1.5 ml ta' soluzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Ilma għall-injezzjonijiet, hydrochloric acid u sodium hydroxide.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
Siringa mimlija 1 għal-lest

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu ta' darba.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg. Tagħmlux fil-friza. Jista' jinżamm f' temperatura tal-kamra għal sa 6 ġimgħat.
Data tal-ewwel tneħħija minn ġol-frigg:

Żomm is-siringa fil-kartuna ta' barra, sabiex tippoteġi mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
Regus House, Harcourt Centre,
Harcourt Road,
Dublin 2
L-Irlanda

12. IN- NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Waylivra

17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: (numru)
SN: (numru)
NN: (numru)

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA - PAKKETT MULTIPLU B'KAXXA BLU

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Waylivra 285 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest volanesorsen

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull ml fih 200 mg volanesorsen sodium, ekwivalenti għal 190 mg volanesorsen.
Kull siringa mimlija għal-lest b' doża unika fiha 285 mg volanesorsen f' 1.5 ml ta' soluzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Ilma għall-injezzjonijiet, hydrochloric acid u sodium hydroxide

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest.
Pakkett multiplu: 4 (4 pakketti ta' 1) siringi mimlija għal-lest

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu ta' darba
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friża. Jista' jinżamm f' temperatura tal-kamra għal sa 6 ġimgħat.
Żomm is-siringa fil-kartuna ta' barra, sabiex tippoteġi mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
Regus House, Harcourt Centre,
Harcourt Road,
Dublin 2
L-Irlanda

12. IN-NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Waylivra

17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: (numru)
SN: (numru)
NN: (numru)

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' ĠEWWA - PAKKETT MULTIPLU MINGHAJR KAXXA BLU

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Waylivra 285 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest volanesorsen

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull ml fih 200 mg volanesorsen sodium, ekwivalenti għal 190 mg volanesorsen.
Kull siringa mimlija għal-lest b' doża unika fiha 285 mg volanesorsen f' 1.5 ml ta' soluzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Ilma għall-injezzjonijiet, hydrochloric acid u sodium hydroxide

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
Siringa 1 mimlija għal-lest. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ sfuż.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu ta' darba
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg. Tagħmlux fil-friza. Jista' jinżamm f' temperatura tal-kamra għal sa 6 ġimgħat.
Data tal-ewwel tneħħija minn ġol-frigg:

Żomm is-siringa fil-kartuna ta' barra, sabiex tippoteġi mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
Regus House, Harcourt Centre,
Harcourt Road,
Dublin 2
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Waylivra

17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: (numru)
SN: (numru)
NN: (numru)

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ UNITAJIET ŻGHAR TA' IPPAKKJAR LI
JMISSU MAL-PRODOTT**

SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Waylivra 285 mg injezzjoni
volanesorsen
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM JEW PARTI INDIVIDWALI

1.5 ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Waylivra 285 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest volanesorsen

▼ Dan il-prodott mediċinali hu sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhumiex elenkati f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Waylivra u għal xiex jittiehed
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Waylivra
3. Kif għandek tieħu Waylivra
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Waylivra
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Waylivra u għal xiex jittiehed

Waylivra fih is-sustanza attiva volanesorsen, li tgħin biex tittratta l-kundizzjoni magħrufa bħala sindrome familjali ta' kajlomikronemija (FCS, familial chylomicronemia syndrome). FCS hija marda ġenetika li twassal għal livelli abnormali għolġien ta' xahmijiet msejħa trigliċeridi fid-demem. Dan jista' jwassal għal infjammazzjoni fil-frixa tiegħek, li tikkaguna uġiġh qawwi. Flimkien ma' dieta baxxa kkontrollata ta' xahmijiet, Waylivra tgħin iżzomm il-livelli ta' trigliċeridi baxxi fid-demem tiegħek.

Waylivra għandu jingħata wara li tkun diġà rċevejt mediċini oħrajn użati biex inaqqsu l-livell ta' trigliċeridi fid-demem mingħajr ma kellhom wisq effett.

Inti ser tingħata Waylivra biss jekk testijiet ġenetiċi jkunu kkonfermaw li inti għandek FCS u r-riskju tiegħek ta' pankreatite hu kkonidrat għoli ħafna.

Għandek tkompli bid-dieta baxxa ħafna ta' xahmijiet li t-tabib tiegħek ordnalek waqt it-trattament b'Waylivra.

Din il-mediċina hija maħsuba għal pazjenti li għalqu t-18-il sena u aktar.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Waylivra

Tiħux Waylivra jekk:

- inti allergiku għal volanesorsen jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati f'sezzjoni 6).

- ghandek kundizzjoni li tissejjah tromboċitopenija, li tfisser li ghandek ghadd żgħir hafna ta' plejtlits fid-demmm (inqas minn $140 \times 10^9/L$). Inti tista' tinduna b'dan jekk inti ghandek ferita li tikkaguna emorraġija u tiehu żmien twil biex tieqaf (aktar minn 5-6 minuti għal barxa fuq il-ġilda). It-tabib tiegħek ser jittesta għal dan qabel ma jibda t-trattament b'din il-mediċina. Inti ghandek mnejn ma tafx li ghandek din il-kondizzjoni sa dan il-punt, jew x'ikkagunaha.

Jekk xi wiehed minn dawn t'hawn fuq japplika għalik (jew jekk m'intix żgur), kellem lit-tabib, infermier jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Waylivra.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew l-infermier tiegħek qabel tuża Waylivra jekk ghandek jew kellek xi wiehed minn dawn il-problemi mediċi.

- Livelli għolja hafna ta' trigliċeridi li mhumex dovuti għal FCS.
- Ghadd baxx ta' plejtlits, tip ta' ċellola fid-demmm tiegħek li tintgħaqad flimkien u tghin sabiex jagħqad id-demmm (tromboċitopenija): it-tabib tiegħek ser jagħmel test tad-demmm billi juża din il-mediċina biex jiċċekkja l-ghadd ta' plejtlits fid-demmm tiegħek.
- Xi problemi tal-fwied jew tal-kliewi.

Testijiet tad-demmm

It-tabib tiegħek ser jagħmel test tad-demmm qabel ma tibda tuża din il-mediċina biex jiċċekka l-ghadd ta' plejtlits, u mbagħad f'intervalli regolari galadarba tkun bdejt tuża Waylivra biex jiċċekkja fuq il-livelli ta' plejtlits.

Ghandek tara t-tabib tiegħek minnufih jekk għanek xi sinjali ta' livelli baxxi ta' plejtlits, bħal emorraġija mhux tas-soltu jew li ddum, tbajjiet homor li jidhru fuq il-ġilda (li jissejhu petekkje), tbenġil mingħajr spjegazzjoni, emorraġija li ma tieqafx, jew tinfaġar jew ikollok ebusija tal-ghonq jew uġiġh ta' ras qawwija.

It-tabib tiegħek għandu mnejn ukoll jagħmel test tad-demmm kull 3 xhur biex jiċċekkja għal sinjali ta' hsara fil-fwied tiegħek. Inti ghandek tara t-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok sinjali ta' hsara fil-fwied, bħal sfurija tal-ġilda u tal-ghajnejn, uġiġh jew nefha f'zaqqek, thossok jew tkun ma tiflahx, konfużjoni jew b'mod ġenerali thossok li m'intix f'sikktek.

Jekk ikun mehtieġ, it-tabib tiegħek ser jibdel kemm ta' spiss ser tuża din il-mediċina, jew jista' jwaqqafha għal xi żmien. Jista' jkun mehtieġ li tikkonsulta tabib li jispesjalizza f'disturbi tad-demmm biex jiġi stabbilit jekk ghandekx tissokta bit-trattament b'Waylivra jew le.

Testijiet tal-awrina

It-tabib tiegħek għandu mnejn jagħmel test tal-awrina u/jew tad-demmm kull 3 xhur biex jiċċekkja għal sinjali ta' hsara fuq il-kliewi tiegħek. Ghandek tara t-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi sinjali ta' hsara fil-kliewi, bħal nefha fl-ghekkiesi, ir-riġlejn u s-saqajn, tghaddi ammonti iżgħar mis-soltu ta' awrina, nifsijiet qosra, thossok ma tiflahx, konfużjoni jew thossok ghajjen jew imheddel.

Dieta

Qabel ma tibda din il-mediċina, inti ghandek tkun fuq dieta maħluqa biex tghinek tnaqqas il-livelli ta' trigliċeridi fid-demmm tiegħek. Huwa importanti li żżomm din id-dieta li tbaxxi t-trigliċeridi waqt li qed tuża Waylivra.

Tfal u adolexxenti

M'ghandekx tuża Waylivra jekk għadek m'ghalaqtx it-18-il sena. Waylivra ma ġiex studjat f'pazjenti li għadhom m'ghalqux it-18-il sena.

Mediċini ohra u Waylivra

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina ohra. Huwa importanti li tghid it-tabib tiegħek li inti diġà qed tiġi trattat b'xi wiehed minn dawn li ġejjin:

- Mediċini li jevitaw l-emboli tad-demmm, eż. acetylsalicylic acid, dipyridamol jew warfarin.
- Mediċini ohra li jistgħu jibdlu kif id-demmm tiegħek jagħqad, li jinkludu mediċini anti-infjammatorji mhux steroidji bħal ibuprofen, mediċini użati biex jevitaw l-attakki tal-qalb u

- puplesiji bhal clopidogrel, ticagrelor u prasugrel, antibijotiċi bhal penicillin, mediċini bhal ranitidine (użat biex inaqqas l-aċidu fl-istonku) u quinine (użat biex jikkura l-malarja).
- Mediċini li jistgħu jikkawżaw problemi bil-fwied tiegħek, bhal paracetamol.

Waylivra ma' alkohol

L-effett li tieħu Waylivra mal-alkohol mhux magħruf. Għandek tevita l-alkohol waqt it-trattament b'din il-mediċina minhabba r-riskju ta' problemi fil-fwied.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqala jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqala jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel ma tieħu din il-mediċina. Huwa aħjar li tevita li tuża Waylivra matul it-tqala.

Mhux magħruf jekk Waylivra jgħaddix fil-halib tas-sider. Huwa rakkomandat li tiddiskuti t-treddigh mat-tabib tiegħek biex tara x'inhu l-aħjar għalik u għat-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Waylivra mhux probabbli li jaffettwa l-hila li ssuq jew tuża ingeni.

Sodju

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol ta' sodju (23 mg) f'kull doża, jiġifieri huwa essenzjalment 'hieles mis-sodju'.

3. Kif għandek tuża Watylivra

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Qabel ma tingħata din il-mediċina kawzi oħrajn għal-livelli għolja ta' trigliċeridi, bhal dijabete jew problemi bit-tirojdi tiegħek, ser jiġu esklużi mit-tabib tiegħek.

It-tabib tiegħek ser jgħidlek kemm ta' spiss għandek tieħu din il-mediċina. Jistgħu jibdlu kemm ta' spiss ser tehodha, jew jistgħu jwaqqfuk għal perijodu, jew b'mod permanenti, skont ir-riżultati tat-testijiet tad-demem u tal-awrina jew l-effetti sekondarji li jseħħu.

Inti jew il-persuna li qed tagħtik il-kura ser tiġu mharrġa dwar kif Waylivra tingħata skont l-istruzzjonijiet f'dan il-fuljett. Waylivra għandu jiġi injettat taht il-gilda tiegħek bil-mod kif it-tabib, l-ispizjar jew l-infermier urik, u inti għandek taċċerta ruhek li tinjetta l-likwidu kollu tas-siringa. Kull użu singolari, bis-siringa mimlija għal-lest ta' din il-mediċina tkun qed tagħti doża ta' 285 mg f'1.5 ml.

Qabel ma tuża din il-mediċina, huwa importanti li taqra, tifhem u ssegwi mill-qrib l-istruzzjonijiet dwar l-użu.

L-istruzzjonijiet dwar l-użu huma pprovduti fl-aħħar ta' dan il-fuljett.

Jekk tuża aktar Waylivra milli suppost

Jekk tinjetta aktar Waylivra milli suppost, ikkuntattja lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek, jew żur id-dipartiment tal-emergenza tal-isptar minnufih, anke jekk mhemmx sintomi.

Jekk tinsa tuża Waylivra

Jekk ma tihux d-doża li jkun imissek hađt, ikkuntattja lit-tabib u staqsieh meta għandek tieħu d-doża li jmiss. Jekk doża ma tittehidx u tinduna fi żmien 48 siegħa, għandek tagħti d-doża li ma tkunx ittieħdet mill-aktar fis possibbli. Jekk ma tindunax fi żmien 48 siegħa, id-doża li ma tkunx ittieħdet għandha tinqabeż u tingħata l-injezzjoni ppjanata li jkun imiss. Tinjetta iktar minn doża waħda f'jumejn.

Jekk tiegaf tuża Waylivra

M'għandekx tiegaf tiehu Waylivra sakemm inti tkun iddiskutejt li twaqqaf il-medicina tiegħek mat-tabib tiegħek

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, l-infermier jew l-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Jekk ikollok wiehed minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih:

- Sintomi li jistgħu jindikaw għadd baxx ta' plejtlits fid-demmm tiegħek (il-plejtlits huma ċelloli importanti sabiex jagħqad id-demmm). Għandek tara t-tabib tiegħek minnufih jekk għanek xi sinjali ta' livelli baxxi ta' plejtlits, bhal emorraġija mhux tas-soltu jew li ddum, tbajjiet ħomor li jidhru fuq il-gilda (li jissejhu petekkje), tbengil mingħajr spjegazzjoni, emorraġija li ma tiqafx, jew tinfaġar jew ikollok ebusija tal-għonq jew uġiġh ta' ras qawwi.

Effetti sekondarji ohra

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 f' 10)

- Reazzjonijiet f' siti tal-injezzjoni (uġiġh, hmura, shana, nixfa, nefha, ħakk, tingiż, ebusija, formazzjoni ta' nuffat, tbengil, emorraġija, tmemnim, bidla fil-kulur jew sensazzjoni ta' ħruq fis-sit ta' injezzjoni). Tista' tnaqqas il-probabilita' li jkollok reazzjoni fis-sit ta' injezzjoni billi tistenna li Waylivra jilhaq it-temperatura tal-kamra qabel l-injezzjoni, u billi tapplika s-silġ fis-sit ta' injezzjoni wara l-injezzjoni.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f' 10)

- Testijiet tad-demmm li juru livelli għoljin jew baxxi mhux tas-soltu ta' ċelluli ħomor fid-demmm tiegħek.
- Tbenġil faċli jew eċċessiv jew tbenġil mingħajr kawża ovvja.
- Emorraġija taht il-gilda li tidher bhala raxx, emorraġija mill-hanek jew il-halq, demm fl-awrina jew l-ippurgar, l-immieher jinfaraġ jew ciklu menstrwali eċċessiv u mhux tas-soltu.
- Reazzjoni allergika, li s-sintomi tagħha jinkludu raxx tal-gilda, ebusija tal-gogi jew deni.
- Demm jew proteina fl-awrina.
- Bidliet fir-riżultati ta' xi testijiet tad-demmm, li jinkludu:
 - o zieda fil-livell ta' xi kostitwenti fid-demmm tiegħek: kreatinina, urea, transaminases, enzimi tal-fwied.
 - o zieda fil-hin li d-demmm jiehu biex jagħqad.
 - o waqgħa fil-livell ta' emoglobina fid-demmm tiegħek.waqgħa fir-rata ta' demm li jgħaddi minn ġol-kliewi.
- Dijabete, li s-sintomi tagħha jinkludu zieda fl-ghatx, htieġa ta' spiss li tgħaddi l-awrina (b' mod partikolari mal-lejl), ġuħ estrem, għeja severa u telf ta' piż mingħajr spjegazzjoni.
- Diffikulta' biex torqod.
- Uġiġh ta' ras. tmemnim, tingiż jew tingiż qisu tal-labar, hass hazin jew stordut, jew roghda.
- Disturbi vizivi, bhal dwal imlehha jew ghama temporanju għal zmien qasir f' ghajn wahda, emorraġija taht il-wiċċ tal-ghajn, jew vista mċajpra.
- Pressjoni tad-demmm għolja.
- Fawra shuna, aktar għorieq, għaraq bil-lejl, sirdat, thoss is-shana, uġiġh, mard bhal tal-influenza jew sensazzjoni ġenerali li ma thossokx tajjeb.
- Soghla, diffikulta' biex tiehu n-nifs, imnieher mizdud, nefha fil-grizmejn, tharhir.
- Thossok ma tiflaħx, halq xott, dijarea, nefha fl-għonq, fil-wiċċ jew fil-hanek, uġiġh fl-istonku jew nefha, indigestjoni.

- Hmura tal-ġilda, raxx, nuffat, thaxxin jew ċikatriċi, jew ħakk tal-ġilda magħruf bhala ħorriqija (urtikarja).
- Uġiġh muskolari, uġiġh fl-idejn jew s-saqajn, uġiġh fil-ġog jew ebusija, uġiġh fid-dahar, uġiġh fl-ġhonq, uġiġh fix-xedaq, spażmi muskolari jew uġiġh iehor fil-ġisem.
- Gheja qawwija (letarġija), dgħufija jew nuqqas ta' enerġija, żamma ta' fluwidu, uġiġh fis-sider mhux relatat mal-qalb.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhumiex elenkati f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Waylivra

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tas-siringa wara 'EXP'. Id-data ta' meta jiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fil-frigġ (2°C - 8°C).

Aħzen fil-kartuna oriġinali sabiex tiproteġi mid-dawl.

Waylivra jista' jinżamm fit-temperatura tal-kamra (sa 30°C) fil-kartuna oriġinali u sa 6 ġimgħat wara li jkun tneħħa minn ġol-frigġ. Matul dan iż-żmien din il-medicina tista' tinżamm jew fit-temperatura tal-kamra jew tista' titpoġġa lura fil-frigġ, kif mehtieg. Id-data li l-pakkett jitneħħa għall-ewwel darba minn ġol-frigġ għandu jiġi registrat fil-kartuna ta' barra fl-ispazju indikat. Jekk ma jintużax fi żmien 6 ġimgħat wara li jitneħħa għall-ewwel darba minn ġol-frigġ, il-medicina għandha tintrema. Jekk id-data ta' skandenza fuq it-tikketta tas-siringa tkun għaddiet matul il-perijodu ta' 6 ġimgħat f' temperatura tal-kamra, is-siringa m'għandhiex tintuża u għandha tintrema.

M'għandekx tuża din il-medicina jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra jew ikun fiha l-frak, għandha tkun ċara għal mingħajr kulur għal kemxejn safranija.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Waylivra

Is-sustanza attiva hi volanesorsen Kull siringa mimlija għal-lest b'doża unika fiha 285 mg volanesorsen f' 1.5 ml ta' soluzzjoni.

Is-sustanzi l-ohra huma ilma għall-injezzjonijiet, sodium hydroxide u hydrochloric acid (biex taġġusta l-livell ta' aċidità, ara sezzjoni 2 taht 'Sodju').

Kif jidher Waylivra u l-kontenut tal-pakkett

Waylivra jiġi f' kartuna bhala siringa ta' doża waħda b'labra u għatu tal-labra, mimlija għal-lest b' soluzzjoni ċara, mingħajr kulur għal safranija ċara. Hija mimlija biex tforni 1.5 ml ta' soluzzjoni mad-depressjoni sħiħa tal-plaġer tas-siringa.

Huwa disponibbli jew bhala kartuna li fiha siringa 1 mimlija ghal-lest, jew bhala pakkett multiplu ta' 4 (4 pakketti ta' kartuna f' pakkett 1) siringi mimlijin ghal-lest.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
Regus House, Harcourt Centre,
Harcourt Road,
Dublin 2
L-Irlanda

Manifattur

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

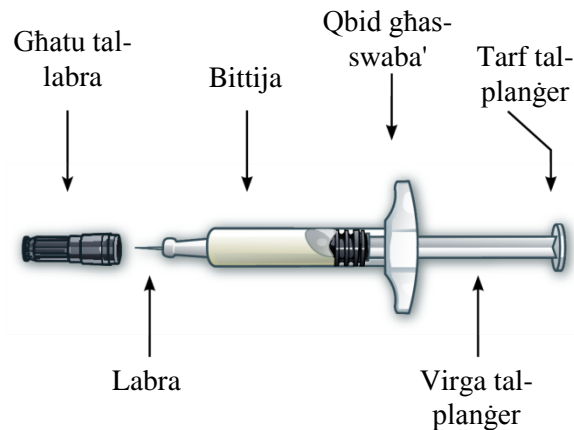
Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-websajt tal-Agenzija Ewropea dwar il-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

Istruzzjonijiet dwar l-użu

Waylivra huwa injezzjoni li tinghata taht il-ġilda b'siringa mimlija ghal-lest, li tintuża darba biss, u tintrema wara l-użu.

M'għandekx tuża Waylivra sakemm tkun f'fihnt kompletament il-proċedura deskritta hawn taht. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif għandek tuża Waylivra, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek.

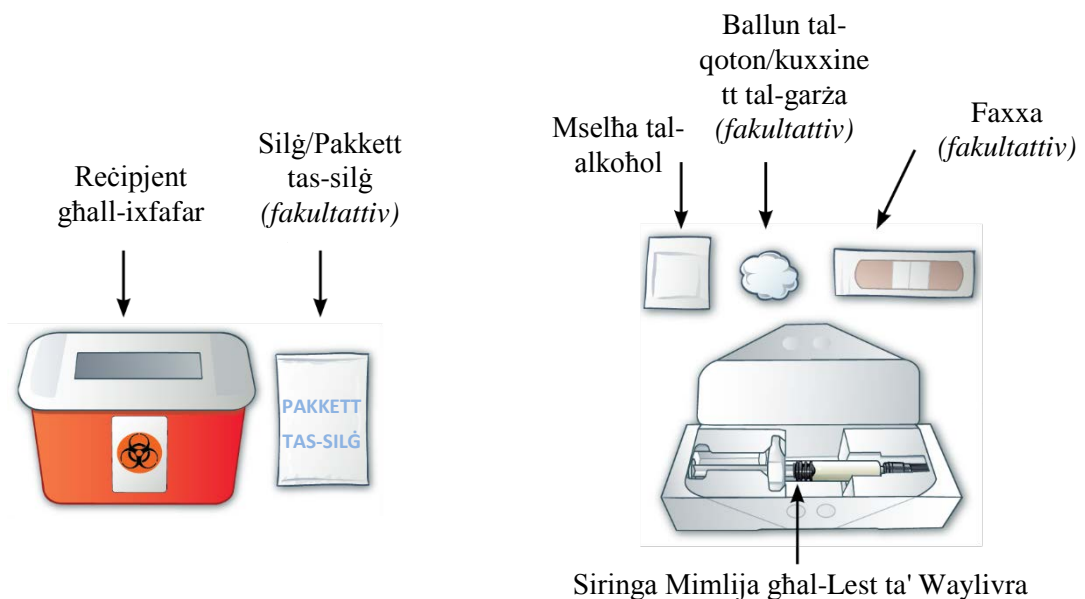
Komponenti ta' siringa mimlija ghal-lest



Lesti ruhek biex tinjetta

1. Aħsel idejk u iġbor il-fornimenti

Aħsel idejk sew bis-sapun (għal tal-inqas 3 minuti) u xxotahom sew. Qieghed l-affarijiet li ġejjin fuq wiċċ nadif, ċatt u f'żona mdawla tajjeb (Stampa A).



Stampa A

2. Halli l-injezzjoni tilhaq it-temperatura tal-kamra

Jekk is-siringa kienet fil-frigġ, halli s-siringa mimlija għal-lest tilhaq it-temperatura tal-kamra billi tneħhiha minn għol-frigġ minn tal-inqas 30 minuta qabel l-injezzjoni.

L-injezzjoni b'likwidu kiesaħ jista' jikkaguna reazzjonijiet fis-sit ta' injezzjoni bħal uġiġħ, hmura jew nefha.

M'għandekx issaħhan is-siringa b'xi mod iehor, bħal fil-mikrowave jew ilma fietel.



3. Iċċekkja d-data ta' skadenza

Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq il-kartuna

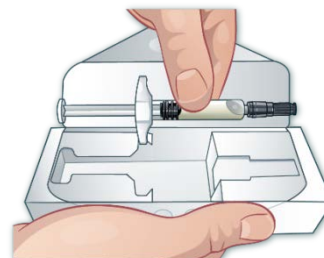
Id-data ta' skadenza fuq il-pakkett tirreferi għall-ħajjet il-prodott meta jkun fil-frigġ.

Id-data li l-pakkett jitneħha għall-ewwel darba minn għol-frigġ għandu jiġi registrat fil-kartuna ta' barra fl-ispazju indikat.

M'għandekx tuża Waylivra jekk id-data ta' skadenza tkun għaddiet jew jekk ikun inhazen għal aktar minn 6 ġimgħat fit-temperatura tal-kamra. Ċempel lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek biex iġġib forniment ġdid.

4. Nehhi s-siringa u spezzjona l-mediċina.

Iftaħ il-kartuna u nehhi s-siringa billi taqbad is-siringa mill-bettija u tiġbidha dritta 'l barra (Stampa Ċ).

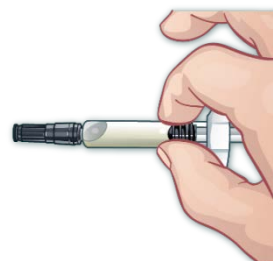


Stampa Ċ

Osserva l-likwidu fis-siringa. Il-mediċina għandha tkun ċara għal kulur kemxejn safrani. Huwa normali li tara bużżieqa kbira tal-arja (Stampa D).

M'għandekx tipprowa tneħhi l-bużżieqa tal-arja qabel tinjetta. Li tinjetta s-soluzzjoni bil-bużżieqa tal-arja mhux ser jiġri ħsara.

M'għandekx tuża s-siringa mimlija għal-lest jekk il-likwidu jkun imdardar jew għandu fraġ jghumu fih.



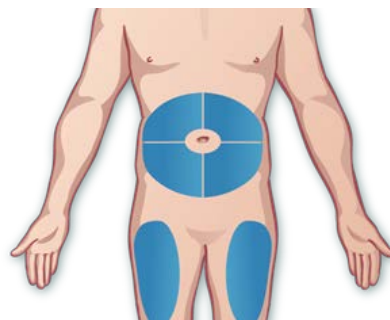
Stampa D

5. Aghżel sit tal-injezzjoni

Jekk qed tinjetta lilek innifsek:

Stonku - Żona tal-istonku kif murija, hlief għal 2 pulzjeri madwar iż-żokra.

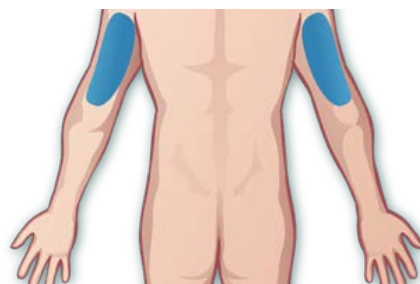
Koxox - Quddiem, żona tan-nofs kif muri (Stampa E).



Stampa E

Jekk qed tagħti injezzjoni lil xi hadd ieħor bhala persuna li tipprovdi kura, minbarra s-siti ta' hawn fuq:

Dirgħajn - Fuq wara fiż-żona murija (Stampa F).



Stampa F

Għall-injezzjonijiet kollha:

Ibdel is-sit tal-injezzjoni għal kull injezzjoni.

Evita li tinjetta madwar il-qadd fejn l-ilbies jista' jhokk jew jagħfas madwar is-sit ta' injezzjoni.

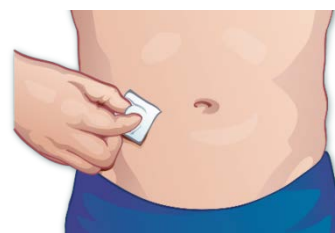
M'għandekx tinjetta fuq tpingijiet (tatus), għaddz, ċikatriċi, xhiewi, tbenġil, raxxijiet jew partijiet fejn il-ġilda hija sensitiva, hamra, iebsa, imbenġla, mgerrha, mahruqa jew infjammata.

Kellem lill-fornitur li jipprovdi l-kura tas-saħħa jekk m'intix żgur jew għandek tinjetta.

Kif tinjetta

6. Hejji s-sit tal-injezzjoni

Naddaf is-sit ta' injezzjoni magħżul b'imsiħ tal-alkoħol. (Stampa G).



Stampa G

7. Nehhi l-ghatu tal-labra

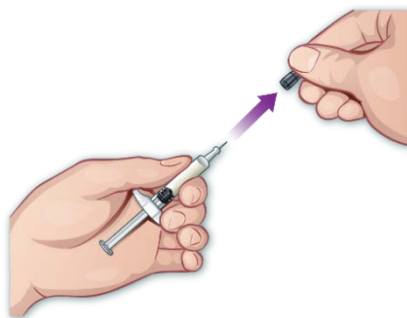
Nehhi l-ghatu tal-labra billi żzomm il-bettija tas-siringa bil-labra tippona 'l bogħod minnek u iġbed l-ghatu dritt 'il barra (Stampa H).

Għandek mnejn tara qatra ta' likwidu fit-tarf tal-labra. Dan normali.

M'ghandekx iżzomm il-virga jew it-tarf tal-virga waqt li qed tneħhi l-ghatu tal-labra.

M'ghandekx tuża s-siringa mimlija għal-lest jekk il-labra tidher bil-ħsara.

M'ghandekx tuża s-siringa mimlija għal-lest jekk l-ghatu tal-labra ikun tneħħa.



Stampa H

8. Oqros il-ġilda

Bl-id libera tiegħek, oqros il-ġilda madwar is-sit tal-injezzjoni (Stampa I).



Stampa I

9. Dahħal il-labra

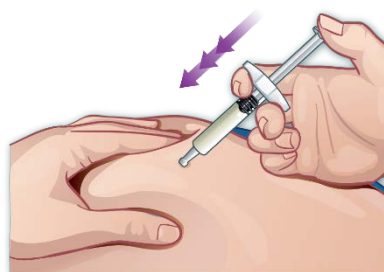
Dahħal il-labra fis-sit tal-injezzjoni b' movement sod u ta' malajr mingħajr ma tmiss it-tarf tal-virga. Il-labra għandha tiddahħal f'angolu ta' 45 grad mal-wiċċ tal-ġilda (Stampa J).



Stampa J

10. Injetta Waylivra

Injetta l-likwidu billi zzomm is-siringa bis-saba' l-kbir fuq il-virga, u **bil-mod imbotta** l-plaġer kemm jista' jkun 'l isfel, sakemm is-siringa tkun żvojtat kompletament (Stampa K u L).



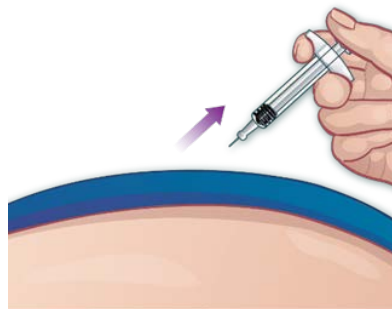
Stampa K



Stampa L

11. Nehhi l-Labra

Nehhi l-labra minn ġos-sit tal-injezzjoni billi tiġbidha 'l barra fl-istess angolu li ġiet imdahhla (Stampa M).



Stampa M

Wara l-Injezzjoni

12. Rimi tas-Siringa Użata ġor-Reċipjent tal-Ixfafar

Minnufih, wara l-injezzjoni, armi s-siringa użata skont l-istruzzjonijiet tal-professjonist fil-kura tas-saħħa tiegħek, ġeneralment fir-reċipjent tal-ixfafar (stampa N) billi ssegwi dawn il-passi.

Armi l-ġhatu tal-labra wara l-injezzjoni.

M'għandekx terġa' tpoġġi l-ġhatu fuq is-siringa.

Jekk m'għandekx reċipjent tal-ixfafar, tista' tuża reċipjent domestiku li hu:

- Magħmul minn plastik robust.
- Kapaċi jinghalaq b'taġħmir ta' ġhata rezistenti għat-titqib, mingħajr mal-ixfafar ikunu kapaċi jorġu barra.
- Ikun wieqaf u stabbli waqt l-użu.
- Reżistenti għal tnixxigħat.
- Tikkettat sew biex iwissi dwar skart perikoluż ġor-reċipjent.

Meta r-reċipjent tar-rimi tal-ixfafar ikun kważi mtela, ikun jeħtieġ li inti ssegwi l-linji gwida tal-komunità għal rimi kif suppost tar-reċipjent tal-ixfafar. Jista' jkun hemm liġijiet lokali speċjali dwar kif għandek tarmi labar u siringi użati. Staqsi lill-ispizjar tiegħek jew ara s-sit governattiv dwar saħħa pubblika lokali (meta disponibbli) għal aktar dettalji dwar kif għandek tarmi xfafar fil-lokalità tiegħek.



Stampa N

M'ghandekx tarmi r-reċipjent tar-rimi tal-ixfatar użati tiegħek mal-iskart domestiku.

M'ghandekx tirriċikla r-reċipjent tar-rimi tal-ixfatar użati tiegħek.

Dejjem zomm ir-reċipjent tal-ixfatar tiegħek 'il bogħod minn tfal u pets.

13. Kif Tittratta s-Sit tal-Injezzjoni

Jekk tara d-demem fejn tkun injettajt, aghfas b'mod hafif is-sit bil-ballun tat-tajjar sterili jew garża u għatti bi stikka għal fuq il-ġilda jekk hemm bżonn (Stampa O).

M'ghandekx toghrok is-sit wara li tkun injettajt.



Stampa O

Tista' wkoll tapplika s-silġ fis-sit tal-injezzjoni biex tnaqqas l-uġiġħ, il-hmura jew skumdità (Stampa P).



Stampa P

Hażna

Informazzjoni dwar Hażna

Meta tirċievi Waylivra l-ewwel darba s-siringi mimljin għal-lest għandhom jinżammu fl-ippakkjar tagħhom fil-frigġ (2 °C-8 °C)

Waylivra jista' jinżamm fit-temperatura tal-kamra (8 °C-30 °C) fil-kartuna ta' barra sabiex tipproteġi mid-dawl għal 6 ġimgħat. Matul dan il-perijodu ta' 6 ġimgħat din il-medicina tista' tinżamm jew fit-temperatura tal-kamra jew titqiegħed lura fil-frigġ.

M'ghandekx tiffriża s-siringa mimlija għal-lest ta' Waylivra.

M'ghandekx tohrog mill-pakkett jew tneħhi l-għatu tal-labra sakemm tkun lest biex tinjetta.

Dan il-prodott medicinali għandu jintrema minnufih, jekk ma jintużax fi żmien 6 ġimgħat wara li jkun tneħha l-ewwel darba tal-frigġ. Għandek tirreferi għad-data li tkun ktibt fuq il-kartuna biex taċċerta ruħek.