

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Waylivra 285 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 200 mg volanesorsen natrium, overeenkomend met 190 mg volanesorsen.

Elke voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik bevat 285 mg volanesorsen in een oplossing van 1,5 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

Een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing met een pH van ongeveer 8 en een osmolaliteit van 363-485 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Waylivra is geïndiceerd als een aanvulling op het dieet bij volwassen patiënten met genetisch bevestigd familiair chylomicronemiesyndroom (FCS) met een hoog risico van pancreatitis bij wie de respons op dieet en triglyceridenverlagende behandeling onvoldoende was.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling mag alleen worden gestart en onder toezicht van een arts worden gegeven die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met FCS. Alvorens met Waylivra te beginnen, moeten de secundaire oorzaken van hypertriglyceridemie (bijv. ongecontroleerde diabetes, hypothyroïdie) worden uitgesloten of afdoende worden behandeld.

De aanbevolen startdosis is 285 mg in 1,5 ml, eenmaal per week subcutaan geïnjecteerd gedurende 3 maanden. Na deze 3 maanden moet de frequentie van de dosis worden verlaagd naar 285 mg elke twee weken.

De behandeling moet echter worden gestaakt bij patiënten met een verlaging van serumtriglyceriden < 25% of bij patiënten waarbij het serumtriglyceridengehalte niet daalt tot onder 22,6 mmol/l na 3 maanden op volanesorsen 285 mg per week.

Na 6 maanden behandeling met volanesorsen moet verhoging van de frequentie van de dosis naar 285 mg eenmaal per week worden overwogen als de respons onvoldoende is gebleken met betrekking tot verlaging van serumtriglyceriden zoals beoordeeld door de toezichthoudende, ervaren specialist en in de omstandigheid dat het aantal trombocyten binnen het normale bereik liggen. De dosis moet voor patiënten opnieuw naar beneden worden bijgesteld naar 285 mg elke 2 weken indien de hogere dosis

van 285 mg eenmaal per week na 9 maanden niet tot een significante extra verlaging van triglyceriden heeft geleid.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om de injectie op dezelfde dag van de week te geven, op basis van de medisch vastgestelde frequentie van toediening.

Indien een dosis wordt gemist en dit binnen 48 uur wordt opgemerkt, moet de patiënt worden opgedragen om de overgeslagen dosis zo snel mogelijk te geven. Als het niet binnen 48 uur wordt opgemerkt, dan moet de gemiste dosis worden overgeslagen en de volgende geplande injectie worden gegeven.

Trombocytencontrole en aanpassingen van de dosis

Vóór aanvang van de behandeling moet het aantal trombocyten worden geteld. Indien het aantal trombocyten lager is dan $140 \times 10^9/l$, moet na circa een week een nieuwe meting worden uitgevoerd om het aantal opnieuw te beoordelen. Indien het aantal trombocyten bij een tweede meting lager blijft dan $140 \times 10^9/l$, dient Waylivra niet te worden gestart (zie rubriek 4.3).

Na aanvang van de behandeling dienen de bloedplaatjeswaarden van de patiënten ten minste om de twee weken te worden gecontroleerd, afhankelijk van het aantal bloedplaatjes.

Behandeling en controle moeten worden aangepast aan de laboratoriumwaarden in overeenstemming met Tabel 1.

Voor elke patiënten bij wie de toediening is onderbroken of stopgezet vanwege ernstige trombocytopenie, moeten de voordelen en risico's van het hervatten van de behandeling zodra het aantal bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$ is zorgvuldig worden afgewogen. Voor patiënten bij wie de behandeling is stopgezet, dient een hematoloog te worden geraadpleegd voordat de behandeling wordt hervat.

Tabel 1. Waylivra controle- en behandelingsaanbevelingen

Aantal bloedplaatjes ($\times 10^9/l$)	Dosis (285 mg vooraf gevulde spuit)	Controlefrequentie
Normaal (≥ 140)	Startdosis: wekelijks Na 3 maanden: elke 2 weken	Elke 2 weken
100 tot 139	Elke 2 weken	Wekelijks
75 tot 99	Onderbreek behandeling gedurende ≥ 4 weken en hervat behandeling na bloedplaatjesaantal van $\geq 100 \times 10^9/l$	Wekelijks
50 tot 74 ^a	Onderbreek behandeling gedurende ≥ 4 weken en hervat behandeling na bloedplaatjesaantal van $\geq 100 \times 10^9/l$	Elke 2-3 dagen
Lager dan 50 ^{a, b}	Behandeling met glucocorticoiden stopzetten wordt aanbevolen	Dagelijks

^a Zie rubriek 4.4 voor aanbevelingen met betrekking tot het gebruik van bloedplaatjesaggregatieremmers/NSAID's/anticoagulantia.

^b Overleg met een hematoloog is nodig ter afweging van de baten/risicoverhouding voor een mogelijke vervolgbehandeling met volanesorsen.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er is geen aanpassing van de startdosis nodig voor oudere patiënten. Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar voor patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Patiënten met verminderde nierfunctie

Er is geen aanpassing van de startdosis nodig voor patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie. De veiligheid en werkzaamheid bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen zijn niet vastgesteld en deze patiënten moeten nauwlettend worden geobserveerd.

Patiënten met verminderde leverfunctie

Dit geneesmiddel is niet onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Het geneesmiddel wordt niet gemetaboliseerd via het cytochroom P450-enzymstelsel in de lever; het is daarom onwaarschijnlijk dat dosisaanpassing vereist is bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel bij kinderen en adolescenten (< 18 jaar) zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel is uitsluitend bedoeld voor subcutane toediening. Niet intramusculair of intraveneus toedienen.

Elke voorgevulde spuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Waylivra moet vóór toediening visueel worden geïnspecteerd. De oplossing moet helder en kleurloos tot lichtgeel zijn. Als de oplossing troebel is of zichtbare deeltjes bevat, mag deze niet worden geïnjecteerd en moet het geneesmiddel worden teruggebracht naar de apotheek.

De eerste injectie die door de patiënt of verzorger wordt toegediend, moet worden uitgevoerd onder begeleiding van een gekwalificeerde medische zorgverlener. Patiënten en/of zorgverleners moeten worden getraind in de toediening van dit geneesmiddel in overeenstemming met de bijsluiter.

Laat de voorgevulde spuit vóór de injectie op kamertemperatuur komen. De spuit moet ten minste 30 minuten voor gebruik uit de koelkast (2°C tot 8°C) worden genomen. Andere opwarmingsmethoden mogen niet worden gebruikt. Het is normaal om een grote luchtbel te zien. Probeer niet de luchtbel te verwijderen.

Het is belangrijk om telkens van injectieplaats te veranderen. Injectieplaatsen omvatten de buik, het bovenste gedeelte van de dij of de buitenkant van de bovenarm. Als in de bovenarm wordt geïnjecteerd moet de injectie worden toegediend door een andere persoon. Injectie in het middel en andere plaatsen waar druk of wrijving door kleding kan optreden, moet worden vermeden. Dit geneesmiddel mag niet worden geïnjecteerd in tatoeages, moedervlekken, blauwe plekken, plaatsen met huiduitslag of plaatsen waar de huid gevoelig, rood, hard, gekneusd, beschadigd, verbrand of ontstoken is.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Chronische of onverklaarde trombocytopenie. Behandeling dient niet te worden gestart bij patiënten met trombocytopenie (bloedplaatjesaantal < 140 x 10⁹/l).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Trombocytopenie

Gebruik van Waylivra gaat zeer vaak gepaard met verlagingen van het aantal trombocyten bij patiënten met FCS, wat kan leiden tot trombocytopenie (zie rubriek 4.8). Patiënten met een lager lichaamsgewicht (minder dan 70 kg) kunnen gevoeliger zijn voor trombocytopenie tijdens de behandeling met dit geneesmiddel. Zorgvuldige controle op trombocytopenie is belangrijk tijdens de

behandeling met dit geneesmiddel bij patiënten met FCS (zie rubriek 4.2). Aanbevelingen voor aanpassingen van de controle- en toedieningsfrequentie staan vermeld in Tabel 1 (zie rubriek 4.2).

Stopzetting van bloedplaatjesaggregatieremmers/NSAID's/anticoagulantia moet worden overwogen bij bloedplaatjeswaarden $< 75 \times 10^9/l$. Behandeling met deze geneesmiddelen moet worden gestaakt bij bloedplaatjeswaarden van $< 50 \times 10^9/l$ (zie rubriek 4.5).

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om het onmiddellijk aan hun arts te melden als ze verschijnselen van bloeding ervaren, zoals petechiën, spontane bloeduitstortingen, subconjunctivale bloedingen of andere ongebruikelijke bloedingen (waaronder bloedneuzen, bloeding van het tandvlees, bloed in de ontlasting of ongewoon zware menstruatie), nekstijfheid, ongewone ernstige hoofdpijn of langdurig bloedverlies.

LDL-C/waarden

Bij behandeling met Waylivra kunnen LDL-C/waarden stijgen, maar deze blijven meestal binnen het normale bereik.

Niertoxiciteit

Niertoxiciteit is waargenomen na toediening van volanesorsen en andere subcutaan en intraveneus toegediende antisense oligonucleotiden. Driemaandelijke routinecontrole met een urineteststrip wordt aanbevolen voor controle op aanwijzingen van niertoxiciteit. In het geval de beoordeling positief is, dient een uitgebreidere evaluatie van de nierfunctie te worden uitgevoerd, waaronder de serumcreatininewaarde en de verzameling van 24-uursurine om de proteïnurie te kwantificeren en de creatinineklaring te beoordelen. De behandeling dient te worden gestaakt bij een proteïnurie van ≥ 500 mg/24 uur of bij een toename van serumcreatinine van $\geq 0,3$ mg/dl ($26,5 \mu\text{mol/l}$) dat is $> \text{ULN}$, of bij een creatinineklaring zoals geschat middels de CKD-EPI-vergelijking van ≤ 30 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$. Behandeling dient ook te worden gestaakt bij klinische klachten of verschijnselen van verminderde nierfunctie in afwachting van de eerder genoemde analyses ter bevestiging.

Levertoxiciteit

Verhogingen van leverenzymen zijn waargenomen na toediening van andere subcutaan en intraveneus toegediende antisense oligonucleotiden. Controle op levertoxiciteit middels serumleverenzymen en beoordeling van bilirubine dienen elke drie maanden te worden uitgevoerd. De behandeling dient te worden gestaakt bij een enkele toename van ALAT of ASAT van $> 8 \times \text{ULN}$, of een toename van $> 5 \times \text{ULN}$, die ≥ 2 weken aanhoudt, of een lagere toename van ALAT of ASAT die gepaard gaat met totale bilirubine van $> 2 \times \text{ULN}$ of $\text{INR} > 1,5$. Behandeling dient ook te worden gestaakt bij klinische klachten of verschijnselen van verminderde leverfunctie of hepatitis.

Immunogeniciteit en ontsteking

Er is geen bewijs van een gewijzigd veiligheidsprofiel of klinische respons gerelateerd aan de aanwezigheid van antistoffen tegen geneesmiddelen. Indien vorming van antistoffen tegen geneesmiddelen met een klinisch significant effect wordt vermoed, neem dan contact op met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen voor overleg over het testen op antistoffen.

Monitoren van ontstekingen moet via een driemaandelijke beoordeling van de erythrocytbezinkingssnelheid (ESR) worden geëvalueerd.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 285 mg, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen klinisch onderzoek naar interacties met geneesmiddelen uitgevoerd.

Klinisch relevante farmacokinetische interacties worden niet verwacht tussen volanesorsen en substraten, inductoren of remmers van cytochroom P450 (CYP) -enzymen en geneesmiddeltransporters. Het is niet bekend of de triglyceridenverlaging door volanesorsen en de mogelijk daaruit voortvloeiende afname van ontsteking leidt tot normalisering van de expressie van CYP-enzymen.

In klinisch onderzoek werd dit geneesmiddel gebruikt in combinatie met fibraten en visolie zonder gevolgen voor de farmacodynamiek of farmacokinetiek van het geneesmiddel. Er werden geen bijwerkingen gerelateerd aan geneesmiddel-geneesmiddelinteracties gemeld tijdens het klinische programma, maar dit is gebaseerd op beperkte gegevens.

Het effect van gelijktijdige toediening van dit geneesmiddel met alcohol of geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hepatotoxisch kunnen zijn (bijv. paracetamol), is niet bekend. Als zich klachten en verschijnselen van hepatotoxiciteit ontwikkelen dient het gebruik van het hepatotoxische geneesmiddel te worden gestaakt.

Antitrombotische middelen en geneesmiddelen die het aantal bloedplaatjes kunnen verlagen

Het is niet bekend of het risico van bloedingen wordt verhoogd door gelijktijdig gebruik van volanesorsen en antitrombotische middelen of geneesmiddelen die het aantal bloedplaatjes kunnen verlagen of de bloedplaatjesfunctie kunnen beïnvloeden. Stopzetting van bloedplaatjesaggregatieremmers/NSAID's/anticoagulantia moet worden overwogen bij bloedplaatjeswaarden van $< 75 \times 10^9/l$ en behandeling met deze geneesmiddelen moet worden gestaakt bij bloedplaatjeswaarden van $< 50 \times 10^9/l$ (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van volanesorsen bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van dit geneesmiddel te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

In niet-klinische studies waren de spiegels van volanesorsen zeer laag in de melk van zogende muizen. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat zeer lage hoeveelheden van volanesorsen in melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Vanwege de slechte orale biologische beschikbaarheid van dit geneesmiddel wordt het onwaarschijnlijk geacht dat deze lage melkconcentraties zouden resulteren in systemische blootstelling door borstvoeding.

Het is niet bekend of volanesorsen of metabolieten daarvan in de moedermelk worden uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met volanesorsen moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van dit geneesmiddel op de menselijke vruchtbaarheid. Volanesorsen had geen effect op de vruchtbaarheid bij muizen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Volanesorsen heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinisch onderzoek bij patiënten met FCS waren de meest gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling een verminderd aantal trombocyten (zie rubriek 4.4), dat bij 40% van de patiënten tijdens het hoofdonderzoek voorkwam, en reacties op de injectieplaats, die bij 82% van de patiënten voorkwamen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 2 geeft de bijwerkingen weer van de fase 3-onderzoeken waarin aan patiënten met FCS subcutaan volanesorsen werd toegediend.

De frequentie van bijwerkingen wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende frequentie.

Tabel 2: Samenvatting van bijwerkingen in klinische studies bij patiënten met FCS (N = 86)

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (N, %)	Vaak (N, %)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie (10, 12%)	Leukopenie (2, 2%) Eosinofilie (1, 1%) Immuuntrombocytopenische purpura (1, 1%) Spontaan hematoom (1, 1%)
Immuunsysteemaandoeningen		Immunisatiereactie (3, 3%) Overgevoeligheid (1, 1%) Serumziekte-achtige reactie (1, 1%)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Diabetes mellitus (1, 1%)
Psychische stoornissen		Slapeloosheid (1, 1%)
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn (8, 9%) Hypesthesie (1, 1%) Presyncope (1, 1%) Retinale migraine (1, 1%) Syncope (2, 2%) Duizeligheid (1, 1%) Tremor (1, 1%)
Oogaandoeningen		Conjunctivale bloeding (1, 1%) Wazig zien (1, 1%)
Bloedvataandoeningen		Hematoom (3, 3%) Hypertensie (1, 1%) Bloeding (1, 1%) Opvliegers (1, 1%)

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (N, %)	Vaak (N, %)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Epistaxis (3, 3%) Hoesten (1, 1%) Dyspnoe (2, 2%) Verstopte neus (1, 1%) Faryngeaal oedeem (1, 1%) Piepende ademhaling (1, 1%)
Maagdarmstelselaandoeningen		Misselijkheid (8, 9%) Diarree (4, 5%) Droge mond (1, 1%) Tandvlesbloeding (1, 1%) Mondbloeding (1, 1%) Oorspeekselkliervergroting (1, 1%) Braken (4, 5%) Buikpijn (4, 5%) Opgezette buik (1, 1%) Dyspepsie (1, 1%) Tandvleeszwelling (1, 1%)
Huid- en onderhuidaandoeningen		Erytheem (4, 5%) Pruritus (4, 5%) Urticaria (3, 3%) Hyperhidrose (2, 2%) Uitslag (3, 3%) Petechiën (1, 1%) Ecchymose (1, 1%) Nachtzweeten (1, 1%) Papula (1, 1%) Hypertrofie van de huid (1, 1%) Opzwellend gezicht (1, 1%)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Myalgie (8, 9%) Artralgie (6, 7%) Pijn in extremiteit (5, 6%) Artritis (2, 2%) Rugpijn (2, 2%) Musculoskeletale pijn (2, 2%) Nekpijn (2, 2%) Spierspasmen (1, 1%) Gewrichtsstijfheid (1, 1%) Myositis (1, 1%) Pijn in de kaak (1, 1%) Polymyalgia rheumatica (1, 1%)

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (N, %)	Vaak (N, %)
Nier- en urinewegaandoeningen		Hematurie (1, 1%) Proteinurie (1, 1%)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Erytheem op de injectieplaats (67, 78%) Pijn op de injectieplaats (38, 44%) Verbleking op de injectieplaats (37, 43%) Zwelling op de injectieplaats (25, 29%) Pruritus op de injectieplaats (22, 26%) Verkleuring op de injectieplaats (19, 22%) Induratie op de injectieplaats (17, 20%) Kneuzingen op de injectieplaats (10, 12%) Oedeem op de injectieplaats (10, 12%)	Asthenie (8, 9%) Vermoeidheid (8, 9%) Hematoom op de injectieplaats (7, 8%) Reactie op de injectieplaats (6, 7%) Urticaria op de injectieplaats (5, 6%) Warmte op de injectieplaats (5, 6%) Koude rillingen (5, 6%) Pyrexie (4, 5%) Droogheid op de injectieplaats (4, 5%) Bloeding op de injectieplaats (4, 5%) Hypesthesie op de injectieplaats (4, 5%) Blaasjes op de injectieplaats (3, 3%) Malaise (2, 2%) Het warm hebben (2, 2%) Griepachtige ziekte (2, 2%) Irritatie op de injectieplaats (2, 2%) Ontsteking op de injectieplaats (2, 2%) Massa op de injectieplaats (2, 2%) Pijn (2, 2%) Paresthesie op de injectieplaats (1, 1%) Korstjes op de injectieplaats (1, 1%) Papula op de injectieplaats (1, 1%) Oedeem (1, 1%) Niet-cardiale pijn op de borst (1, 1%) Bloeding door aanprikken bloedvat (1, 1%)
Onderzoeken	Verminderd aantal bloedplaatjes (34, 40%)	Bloedcreatinine verhoogd (1, 1%) Bloedureum verhoogd (1, 1%)

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (N, %)	Vaak (N, %)
		Verminderde renale klaring creatinine (1, 1%) Verhoogde transaminasen (1, 1%) Verminderd aantal witte bloedcellen (1, 1%) Verlaagd hemoglobine (1, 1%) Verhoogde leverenzymen (1, 1%) Verhoogde internationale genormaliseerde ratio (1, 1%)
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Contusie (3, 3%)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Trombocytopenie

In het fase 3-hoofdonderzoek bij patiënten met FCS (het APPROACH-onderzoek) werden bevestigde verlagingen van het aantal trombocyten tot onder normaal ($140 \times 10^9/l$) waargenomen bij 75% van de FCS-patiënten die werden behandeld met volanesorsen en bij 24% van de placebopatiënten; bevestigde verlagingen tot minder dan $100 \times 10^9/l$ werden waargenomen bij 47% van de patiënten die met volanesorsen werden behandeld, vergeleken met geen enkele placebopatiënt. In APPROACH en de open-label extensie ervan (CS7) stopten 4 patiënten met de therapie vanwege bloedplaatjeswaarden van $< 25 \times 10^9/l$, 2 vanwege bloedplaatjeswaarden tussen de $25 \times 10^9/l$ en $50 \times 10^9/l$ en 5 vanwege bloedplaatjeswaarden tussen de $50 \times 10^9/l$ en $75 \times 10^9/l$. Geen van deze patiënten had ernstige bloedingincidenten en ze herstelden allemaal tot normale bloedplaatjesniveaus na stopzetting van het geneesmiddel en toediening van glucocorticosteroïden bij wie dit medisch geïndiceerd was.

Immunogeniciteit

In de klinische fase 3-onderzoeken (CS16 en APPROACH) testten 16% en 30% van de met volanesorsen behandelde patiënten positief voor antistoffen tegen het geneesmiddel tijdens een behandeling van respectievelijk 6 maanden en 12 maanden. Er werd geen bewijs van een veranderd veiligheidsprofiel of een veranderde klinische respons geassocieerd met de aanwezigheid van antistoffen tegen het geneesmiddel gevonden, maar dit is gebaseerd op de beperkte langetermijngegevens (zie rubriek 4.4).

Reacties op de injectieplaats

Reacties op de injectieplaats, gedefinieerd als plaatselijke huidreacties op de injectieplaats die langer dan 2 dagen aanhielden, deden zich voor bij 82% van de met volanesorsen behandelde patiënten in het APPROACH-onderzoek en de bijbehorende open-label extensie (CS7). Deze lokale reacties waren meestal mild en bestonden doorgaans uit 1 of meer van de volgende reacties: erytheem, pijn, pruritus of plaatselijke zwelling. Reacties op de injectieplaats deden zich niet voor bij alle injecties en resulteerden voor 1 patiënt in stopzetting van deelname aan het APPROACH-onderzoek.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen klinische ervaring wat betreft overdosering met dit geneesmiddel. In geval van overdosering moeten de patiënten nauwlettend geobserveerd worden en moet, indien nodig, ondersteunende behandeling worden toegepast. Symptomen van overdosering zullen naar verwachting beperkt blijven tot constitutionele symptomen en reacties op de injectieplaats.

Het is onwaarschijnlijk dat hemodialyse een gunstige werking heeft omdat volanesorsen snel door cellen wordt opgenomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: {nog niet toegewezen}, ATC-code: {nog niet toegewezen}

Werkingsmechanisme

Volanesorsen is een antisense oligonucleotide dat is ontworpen om de vorming van apoC-III te remmen, een eiwit waarvan bekend is dat het zowel het triglyceridenmetabolisme reguleert als de klaring van chylomicronen en andere triglyceridenrijke lipoproteïnen door de lever. De selectieve binding van volanesorsen aan het apoC-III boodschapper-ribonucleïnezuur (mRNA) in het 3'-niet-getransleerde regio op basepositie 489-508 veroorzaakt de afbraak van het mRNA. Deze binding voorkomt translatie van het apoC-III eiwit, waardoor een remmer van triglyceridenklaring wordt verwijderd en metabolisme via een LPL-onafhankelijke route mogelijk wordt gemaakt.

Farmacodynamische effecten

Effecten van Waylivra op lipidenparameters

In APPROACH, de klinische fase 3-studie bij patiënten met FCS, verminderde Waylivra nuchtere spiegels van triglyceriden, totaal cholesterol, niet-HDL-cholesterol, apoC-III, apoB-48 en chylomicrontriglyceriden en verhoogde het LDL-C, HDL-C en apoB (zie Tabel 3).

Tabel 3: Gemiddelde uitgangswaarden en procentuele verandering in lipidenparameters van uitgangswaarden tot maand 3

Lipidenparameter (g/l voor apoC-III, apoB en apoB-48; mmol/l voor cholesterol en triglyceriden)	Placebo (N = 33)		Volanesorsen 285 mg (N = 33)	
	Uitgangswaarde	% Verandering	Uitgangswaarde	% Verandering
Triglyceriden	24,3	+24%	25,6	-72%
Totaal cholesterol	7,3	+13%	7,6	-39%
LDL-C	0,72	+7%	0,73	+139%
HDL-C	0,43	+5%	0,44	+45%
Niet-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%
Chylomicrontriglyceriden	20	+38%	22	-77%

Elektrofysiologie van het hart

Bij een geneesmiddelconcentratie van 4,1 maal de piekplasmaconcentraties (C_{max}) van de maximaal aanbevolen dosis (285 mg subcutane injectie) verlengde volanesorsen het voor het hartritme gecorrigeerde QT (QTc) -interval niet.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

APPROACH-onderzoek bij patiënten met FCS

Het APPROACH-onderzoek is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenter klinische studie van 52 weken bij 66 patiënten met FCS, waarbij 285 mg volanesorsen als een subcutane injectie werd beoordeeld (33 behandeld met volanesorsen, 33 met placebo). De belangrijkste inclusiecriteria waren een diagnose van FCS (type 1 hyperlipoproteïnemie) in combinatie met een voorgeschiedenis van chylomicronemie, blijkend uit documentatie van melkachtig serum of uit documentatie van nuchtere TG-meting ≥ 880 mg/dl.

Diagnose van FCS vereiste documentatie van ten minste één van het onderstaande:

- a) Vastgesteld homozygoot, samengesteld heterozygoot of dubbel heterozygoot voor bekende verliesvan-functie-mutaties in Type 1-veroorzakende genen (zoals LPL, APOC2, GPIHBP1 of LMF1)
- b) Post-heparine plasma LPL-activiteit van $\leq 20\%$ van normaal.

Patiënten die binnen 2 jaar voorafgaand aan de screening Glybera gebruikten, werden van het onderzoek uitgesloten.

Negentien van de 33 patiënten in de volanesorsen-groep voltooiden 12 maanden onderzoeksbehandeling. Dertien van deze patiënten hadden dosisaanpassing/onderbreking tijdens het onderzoek. Van de 13 patiënten hadden 5 een dosisonderbreking, 5 een dosisaanpassing, en 3 zowel een dosisonderbreking als een dosisaanpassing.

De gemiddelde leeftijd was 46 jaar (spreiding 20-75 jaar; 5 patiënten ≥ 65 jaar oud); 45% waren mannen; 80% was blank, 17% was Aziatisch en 3% was van andere rassen. De gemiddelde body mass index was 25 kg/m^2 . Een voorgeschiedenis van gedocumenteerde acute pancreatitis werd gemeld bij 76% van de patiënten en een voorgeschiedenis van diabetes werd gemeld bij 15% van de patiënten; 21% van de patiënten had een geregistreerde voorgeschiedenis van lipaemia retinalis en 23% van de patiënten had een geregistreerde voorgeschiedenis van eruptieve xanthomen. De mediane leeftijd bij diagnose was 27 jaar, en voor 23% was de afwezigheid van een bekende genetische FCS-mutatie aangetoond.

Bij aanvang van het onderzoek onderging 55% van de patiënten lipidenverlagende therapieën (48% op fibraten, 29% op visoliën, 20% HMG-CoA-reductaseremmers), 27% gebruikte pijnstillers, 20% gebruikte bloedplaatjesaggregatieremmers en 14% gebruikte voedingssupplementen.

Lipidenverlagende achtergrondtherapieën bleven constant gedurende het onderzoek. Het werd patiënten verboden binnen 4 weken voorafgaand aan de screening of tijdens het onderzoek plasmaferese te ondergaan; 11% van de patiënten had eerder genterapie ondergaan voor lipoproteïnelypasedeficiëntie (d.w.z. alipogene tiparvovec), gemiddeld 8 jaar voorafgaand aan het begin van dit onderzoek. Na een inlooperperiode van 6 weken met dieet was de gemiddelde nuchtere triglyceridenspiegel bij baseline 2.209 mg/dl ($25,0 \text{ mmol/l}$). Naleving van het dieet en alcoholbeperking werd versterkt door middel van periodieke adviesgesprekken tijdens het onderzoek.

Waylivra leidde tot een statistisch significante vermindering van de triglyceridenspiegels in vergelijking met placebo op het primaire eindpunt voor werkzaamheid, gedefinieerd als procentuele verandering in nuchtere triglyceriden van uitgangswaarden tot maand 3, naast een lagere incidentie van pancreatitis gedurende de behandelingsperiode van 52 weken in een post-hoc analyse (Tabel 4).

Op het primaire eindpunt van de werkzaamheid was het behandelingsverschil tussen volanesorsen en placebo voor de gemiddelde procentuele verandering in nuchtere triglyceriden -94% (95%-BI: -122% -67% ; $p < 0,0001$), met een daling van -77% ten opzichte van de uitgangswaarde (95%-BI: -97 , -56) bij patiënten die volanesorsen ontvingen en een toename van 18% ten opzichte van de uitgangswaarde (95%-BI: -4 , 39) bij patiënten die placebo kregen (Tabel 4).

Tabel 4: Gemiddelde verandering in nuchtere triglyceriden t.o.v. uitgangswaarden in de placebogecontroleerde fase 3-studie bij patiënten met FCS bij maand 3 (APPROACH)

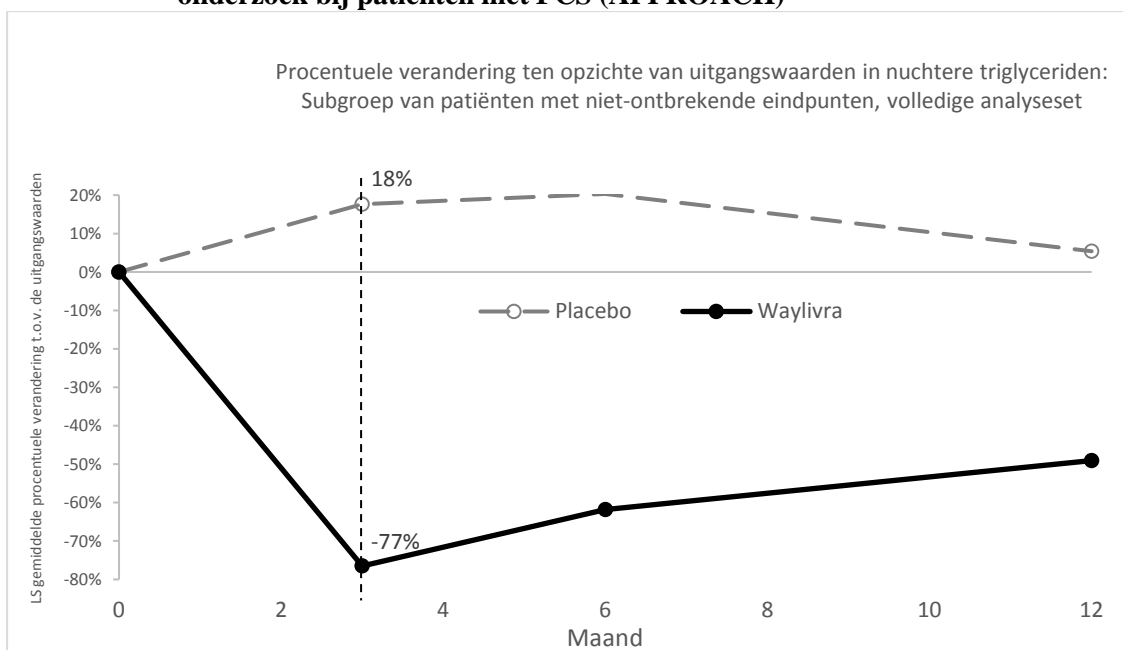
	Placebo (N = 33)	Volanesorsen 285 mg (N = 33)	Relatief verschil in verandering versus placebo
LS gemiddelde procentuele verandering (95%-BI)	+18% (-4, 39)	-77% (-97, -56)	-94%* (-122, -67)
LS gemiddelde absolute verandering (95%-BI) mg/dl of mmol/l	+92 (-301, +486) mg/dl +1 (-3, +5) mmol/l	-1.712 (-2.094, -1.330) mg/dl -19 (-24, -15) mmol/l	-1.804 (-2.306, -1.302) mg/dl -20 (-26, -15) mmol/l

*p-waarde < 0,0001 (primair eindpunt van de werkzaamheid)

Vershil = Kleinste Kwadraten (LS) gemiddelde van [% verandering volanesorsen - % verandering placebo] (ANCOVA-model)

Het begin van de afname was snel; de scheiding ten opzichte van placebo werd al waargenomen na 4 weken en de maximale respons werd waargenomen na 12 weken, met een klinisch en statistisch significante vermindering van triglyceriden die werd gehandhaafd gedurende 52 weken (Figuur 1). De gemiddelde procentuele verandering in nuchtere triglyceridenspiegels was significant verschillend tussen de volanesorsen- en placebo-armen na 3, 6 en 12 maanden; de volanesorsen-arm omvatte patiënten die de toediening niet volledig hadden voltooid, maar die terugkwamen voor beoordelingen tijdens de 52 weken durende studie. Er waren geen significante verschillen in behandelingseffect binnen de stratificatiefactoren van aanwezigheid of afwezigheid van gelijktijdige omega-3-vetzuren of fibraten.

Figuur 1: LS gemiddelde procentuele verandering in nuchtere triglyceriden in het fase 3-onderzoek bij patiënten met FCS (APPROACH)



De kleinste kwadraten (LS) gemiddelde procentuele verandering in nuchtere triglyceriden ten opzichte van de uitgangswaarden op basis van de waargenomen gegevens worden weergegeven.

Vershil = Kleinste Kwadraten (LS) gemiddelde van [% verandering volanesorsen - % verandering placebo] (ANCOVA-model)

p-waarde van ANCOVA-model < 0,0001 op maand 3 (primair eindpunt van werkzaamheid), maand 6 en maand 12

Aanvullende werkzaamheidsresultaten voor veranderingen in triglyceriden zijn weergegeven in Tabel 5. De meeste patiënten die met volanesorsen werden behandeld, vertoonden een klinisch significante vermindering van triglyceriden.

Tabel 5: Aanvullende resultaten voor veranderingen in triglyceriden in het APPROACH-onderzoek (primair eindpunt na maand 3)

Parameter na maand 3^a	Placebo (N = 31)	Volanesorsen 285 mg (N = 30)
Percentage van patiënten ^b met nuchtere plasmatriglyceriden < 750 mg/dl (8,5 mmol/l)*	10%	77%
Percentage van patiënten ^c met ≥ 40% vermindering van nuchtere triglyceriden**	9%	88%

^a Het maand 3-eindpunt werd gedefinieerd als het gemiddelde van de evaluaties van de nuchtere triglyceridenspiegel in week 12 (dag 78) en week 13 (dag 85). Als één van deze bezoeken ontbrak, werd het andere bezoek als eindpunt gebruikt.

^b De noemer voor de percentageberekening was het totale aantal patiënten in de volledige analyseset met nuchtere triglyceridenuitgangswaarden ≥ 750 mg/dl (of 8,5 mmol/l) in elke behandelingsgroep.

^c De noemer voor de percentageberekening was het totale aantal patiënten in elke behandelingsgroep.

* p-waarde = 0,0001

**p-waarde < 0,0001

P-waarden van logistisch regressiemodel met behandeling, aanwezigheid van pancreatitis en gelijktijdige aanwezigheid van omega-3-vetzuren en/of fibraten als factoren, en logaritmisches getransformeerde uitgangswaarden van nuchtere triglyceriden als covariaat.

In het APPROACH-onderzoek was de numerieke incidentie van pancreatitis bij patiënten die werden behandeld met volanesorsen lager dan bij placebopatiënten (3 patiënten en 4 gebeurtenissen bij 33 placebopatiënten versus 1 patiënt en 1 gebeurtenis bij 33 volanesorsenpatienten).

Een analyse van patiënten met een voorgeschiedenis van recidiverende pancreatitis (≥ 2 voorvallen in de 5 jaar voorafgaand aan studiedag 1) toonde een significante afname van pancreatitisaanvallen bij met volanesorsen behandelde patiënten in vergelijking met placebo behandelde patiënten (p = 0,0242). Van de 7 patiënten die 24 vastgestelde pancreatitisaanvallen hadden in de voorafgaande 5 jaar in de volanesorsengroep, ondervond er niet één een pancreatitisaanval tijdens de behandelingsperiode van 52 weken. Van de 4 patiënten die 17 vastgestelde pancreatitisaanvallen in de voorafgaande 5 jaar hadden in de placebogroep, ondervonden 3 patiënten 4 pancreatitisaanvallen tijdens de behandelingsperiode van 52 weken.

Open-label extensiestudie bij patiënten met FCS

Het CS7-onderzoek is een doorlopende multicenter, open-label fase 3-extensiestudie die is ontworpen om de veiligheid en werkzaamheid van toediening en langdurig gebruik met volanesorsen te evalueren bij patiënten met FCS. Alle patiënten die deelnamen hadden ofwel deelgenomen aan de APPROACH-studie, ofwel aan de CS16-studie, ofwel waren nieuwe FCS-patiënten die de kwalificatiebeoordelingen hadden voltooid voorafgaand aan het toegediend krijgen van 285 mg volanesorsen eenmaal per week of met een verminderde frequentie om redenen van veiligheid of verdraagbaarheid bepaald in hun indexonderzoek. In totaal werden 67 patiënten behandeld en 50 (74%) patiënten blijven in behandeling; 38 (76%) van deze patiënten vormden de behandelingsnaïeve groep, 9 (18%) vormden de APPROACH-volanesorsengroep, en 3 (6%) vormden de CS16-volanesorsengroep. Van de 50 patiënten die onder behandeling bleven hadden 8 een dosisonderbreking, 8 een dosisaanpassing, en 29 hadden zowel een dosisonderbreking als een dosisaanpassing.

De meest recente gegevens van de lopende CS7-studie staan weergegeven in Tabel 6. De procentuele verandering in nuchtere triglyceriden van de indexstudieuitgangswaarden naar open-label maand 3 voor de APPROACH- en CS16-patiënten behandeld met volanesorsen was respectievelijk -49,2% en -64,9%. De procentuele verandering in nuchtere triglyceriden van de indexstudieuitgangswaarden naar open-label maand 6 en maand 12 voor de APPROACH-patiënten behandeld met volanesorsen was respectievelijk -54,8% en 35.1%.

Tabel 6: Samenvatting van nuchtere triglyceriden (gemiddelde (SD, SEM), mg/dl) in de tijd in onderzoek CS7

Tijdpunt	Behandelingsnaïeve groep (uitgangswaarden open-label onderzoek ^a , N = 51)			APPROACH -volanesorsen (uitgangswaarden indexonderzoek ^a , N = 14)			CS16-volanesorsen (uitgangswaarden indexonderzoek ^a , N = 3)		
	n	Waargenomen waarde	% verandering t.o.v. de uitgangswaarden in CS7	n	Waargenomen waarde	% verandering t.o.v. de uitgangswaarden in APPROACH	n	Waargenomen waarde	% verandering t.o.v. de uitgangswaarden in CS16
Uitgangswaarde ^a	51	2341 (1193, 167)	-	14	2641 (1228, 328)	-	3	2288 (1524, 880)	-
Maand 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)
Maand 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)
Maand 12	39	1345 (959, 154)	-31,6 (44,6, 7,1)	12	1670 (11998, 346)	-35,1 (45,6, 13,2)	3	1369 (897, 518)	-39,9 (34,2, 19,7)
Maand 15	22	1374 (1090, 232)	-36,4 (41,0, 8,7)	10	1886 (1219, 386)	-26,5 (57,4, 18,1)	0	NB	NB
Maand 18	9	1139 (690, 230)	-38,7 (42,1, 14,0)	7	1713 (1122, 424)	-38,4 (32,2, 12,2)	0	NB	NB

^a Uitgangswaarden voor de behandelingsnaïeve groep afkomstig uit de open-labelstudie CS7, en uitgangswaarden voor de APPROACH-volanesorsen- en CS16-volanesorsengroepen afkomstig uit de respectieve indexstudies.

NB = niet berekend

Ouderen

Klinische onderzoeken omvatten 4 patiënten van 65 jaar met FCS, behandeld met volanesorsen in gerandomiseerde controlestudies (fase II-onderzoek CS2, 1 patiënt; APPROACH 3 patiënten), en 6 patiënten van 65 jaar en ouder in de open-label extensiestudie (CS7). Er werden geen algemene verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen deze patiënten en jongere patiënten, maar de gegevens zijn beperkt in deze deelpopulatie.

Pediatrie patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met volanesorsen in één of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten met familiair chylomicronemiesyndroom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na subcutane injectie worden piekplasmaconcentraties van volanesorsen doorgaans binnen 2 tot 4 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van volanesorsen na een enkelvoudige subcutane toediening is ongeveer 80% (hoogstwaarschijnlijk is dit hoger omdat een oppervlak onder de curve (AUC) van 0 tot 24 uur werd gebruikt en volanesorsen een halfwaardetijd van > 2 weken heeft).

Na een dosis van 285 mg eenmaal per week bij patiënten met FCS is de geschatte geometrische gemiddelde (variatiecoëfficiënt % van het meetkundig gemiddelde) steady-state C_{\max} 8,92 $\mu\text{g/ml}$ (35%), is $\text{AUC}_{0-168\text{h}}$ 136 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (38%), en is C_{dal} 127 ng/ml (58%) bij patiënten die negatief blijven voor antigeneesmiddel-antistoffen. Een alternatief doseringsschema van 285 mg volanesorsen elke twee weken resulteert in een $C_{\text{dal, ss}}$ van ongeveer 58,0 ng/ml met een C_{\max} en AUC vergelijkbaar met het eenmaal per week doseringsschema.

Distributie

Volanesorsen werd snel en uitgebreid gedistribueerd naar weefsels na subcutane of intraveneuze toediening bij alle geëvalueerde species. Het geschatte steady-state distributievolume (V_{ss}) bij patiënten met FCS is 330 l. Volanesorsen wordt in hoge mate gebonden aan menselijke plasma-eiwitten (> 98%) en de binding is concentratieonafhankelijk.

In-vitro-studies tonen aan dat volanesorsen geen substraat of remmer is van P-glycoproteïne (P-gp), borstkankerresistentie-eiwit (BCRP), organische aniontransporterende polypeptiden (OATP1B1, OATP1B3), de galzoutexportpomp (BSEP), organische kationtransporters (OCT1, OCT2) of organische aniontransporters (OAT1, OAT3).

Biotransformatie

Volanesorsen is geen substraat voor CYP-metabolisme en het wordt in weefsels door endonucleasen gemetaboliseerd tot kortere oligonucleotiden die vervolgens substraten zijn voor extra metabolisme door exonucleasen. Ongewijzigd volanesorsen is de belangrijkste circulerende component.

In-vitro-studies tonen aan dat volanesorsen geen remmer is van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4, of een inductor van CYP1A2, CYP2B6, of CYP3A4.

Eliminatie

Eliminatie omvat zowel metabolisme in weefsels als uitscheiding in de urine. De hoeveelheid in de urine teruggevonden oorspronkelijke geneesmiddel was bij mensen beperkt tot < 3% van de toegediende subcutane dosis binnen 24 uur na toediening. Het oorspronkelijke geneesmiddel en 5 tot 7 nucleotiden kortere metabolieten vertegenwoordigden respectievelijk ongeveer 26% en 55% van de in de urine teruggevonden oligonucleotiden. Na subcutane toediening is de terminale eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 2 tot 5 weken.

Bij dieren verliep de eliminatie van volanesorsen langzaam en trad voornamelijk op via de uitscheiding via de urine, wat een weerspiegeling is van de snelle plasmaklaring, voornamelijk naar de weefsels. Zowel volanesorsen als kortere oligonucleotidenmetabolieten (voornamelijk 7-meer metabolieten, gegenereerd door 3'-deleties of 5'-deleties) werden geïdentificeerd in menselijke urine.

Lineariteit/non-lineariteit

Farmacokinetiek met één en meerdere doses van volanesorsen bij gezonde vrijwilligers en patiënten met hypertriglyceridemie hebben aangetoond dat de C_{\max} van volanesorsen dosisproportioneel is in een dosisbereik van 100 tot 400 mg en dat de AUC iets meer dan dosisproportioneel is in hetzelfde dosisbereik. Steady-state werd ongeveer 3 maanden na aanvang met volanesorsen bereikt. Accumulatie in C_{dal} werd waargenomen (7- tot 14-voudig) en er werd weinig of geen toename in C_{\max} of AUC waargenomen na wekelijkse s.c. toediening over een dosisbereik van 200 tot 400 mg. Er werd enige accumulatie in AUC en C_{\max} waargenomen bij een dosis van 50 tot 100 mg. Aangezien de

toegediende dosis 285 mg om de twee weken zal zijn, of 142,5 mg per week, wordt weinig toename in C_{\max} of AUC verwacht bij meervoudige toediening in de klinische setting.

Speciale patiëntengroepen

Verminderde nierfunctie

Een farmacokinetische populatie-analyse suggereert dat lichte en matige nierfunctiestoornis geen klinisch relevant effect heeft op de systemische blootstelling van volanesorsen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met ernstig verminderde nierfunctie.

Verminderde leverfunctie

De farmacokinetiek van volanesorsen bij patiënten met een verminderde leverfunctie is onbekend.

Leeftijd, geslacht, gewicht en ras

Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse heeft leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht of ras geen klinisch relevant effect op blootstelling aan volanesorsen. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor proefpersonen > 75 jaar.

Anti-volanesorsen antilichaamvorming die de farmacokinetiek beïnvloedt

De vorming van volanesorsen-bindende antistoffen bleek de totale C_{dal} met 2 tot 19 keer te verhogen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Dosis- en tijdsafhankelijke verlagingen van het aantal trombocyten werden waargenomen in studies met herhaalde doses bij cynomolgusapen. De afname was geleidelijk, zichzelf onderhoudend en nam niet af tot niveaus waarbij schadelijke effecten optraden. Bij individuele apen werd ernstige trombocytopenie opgemerkt in de 9 maanden durende studie van met geneesmiddel-behandelde groepen bij klinisch relevante blootstellingen; dit werd ook waargenomen in klinische onderzoeken. De daling in het aantal bloedplaatjes was niet acuut en daalde tot minder dan 50.000 cellen/ μl . Het aantal bloedplaatjes herstelde na het staken van de behandeling, maar nam bij sommige apen weer af tot onder de 50.000 cellen/ μl na hervatting van de behandeling. Een lager aantal bloedplaatjes werd ook waargenomen in studies met herhaalde toediening bij knaagdieren. Een werkingsmechanisme voor de waargenomen trombocytopenie is momenteel niet bekend.

In niet-klinische studies waren de spiegels van volanesorsen zeer laag in de melk van zogende muizen. De concentraties in moedermelk van muizen waren > 800 maal lager dan de effectieve weefselconcentraties in de lever van de moeder. Vanwege de slechte orale biologische beschikbaarheid van volanesorsen wordt het onwaarschijnlijk geacht dat deze lage melkconcentraties zouden resulteren in systemische blootstelling door borstvoeding (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)
Zoutzuur (voor aanpassing van de pH)
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Dit geneesmiddel kan uit de koelkast worden genomen en in de originele verpakking worden bewaard bij kamertemperatuur (onder 30°C) gedurende maximaal 6 weken. In deze periode van 6 weken kan het naar behoefte worden bewaard in de koelkast en op kamertemperatuur (tot 30°C). Dit geneesmiddel moet onmiddellijk worden weggegooid als het niet wordt gebruikt binnen de 6 weken na de eerste keer dat het uit de koelkast is genomen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glazen voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik met een gesiliconiseerde chlorobutylrubberen stop en een ingezette naald met beschermdop, gevuld om 1,5 ml oplossing te leveren.

Verpakkingsgrootten van één voorgevulde spuit of multiverpakkingen met 4 (4 verpakkingen van 1) voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel moet vóór toediening visueel worden geïnspecteerd. De oplossing moet helder en kleurloos tot lichtgeel zijn. Als de oplossing troebel is of zichtbare deeltjes bevat, mag de inhoud niet worden geïnjecteerd en moet het product worden teruggebracht naar de apotheek.

Gebruik elke voorgevulde spuit slechts één keer en doe hem daarna weg in een prikveilige naaldencontainer voor verwijdering overeenkomstig lokale voorschriften.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
Regus House, Harcourt Centre
Harcourt Road
Dublin 2
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1360/001

EU/1/19/1360/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 mei 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTING WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch recept onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risicomanagementplan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
 - steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voor de lancering van Waylivra in elke lidstaat moet de houder van de handelsvergunning(MAH) overeenstemming bereiken met de nationale bevoegde autoriteit over de inhoud en de vorm van een educatief programma, met inbegrip van communicatiemedia, distributiemodaliteiten en elk ander aspect van het programma.

Het doel van het programma is om informatie te verstrekken over de risico's van trombocytopenie en bloedingen, te adviseren over het onder controle houden van het aantal bloedplaatjes en het geven van informatie over het algoritme voor de aanpassing van de dosisfrequentie.

De MAH zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar Waylivra op de markt wordt gebracht, alle beroepsoefenaren in de gezondheidszorg, patiënten en zorgverleners, waarvan verwacht wordt dat ze Waylivra zullen voorschrijven, afleveren of gebruiken, toegang hebben tot/voorzien worden van de volgende educatieve materialen:

- Educatief materiaal voor artsen
- Informatiepakket voor de patiënt

- **Het educatieve materiaal voor de arts** moet bevatten:
 - De samenvatting van productkenmerken
 - Leidraad voor beroepsoefenaren in de gezondheidszorg

- **De leidraad voor** beroepsoefenaren in de gezondheidszorg dient de volgende essentiële elementen te bevatten:
 - Relevante informatie over trombocytopenie en ernstige bloedingen
 - Gegevens over de populatie met een hoger risico op trombocytopenie en bloedingen (bijv. degenen met een gewicht van minder dan 70 kg) en patiënten waarvoor Waylivra gecontraïndiceerd is (d.w.z. patiënten met een chronische of onverklaarbare trombocytopenie)
 - Aanbevelingen voor het onder controle houden van het aantal bloedplaatjes, inclusief aanbevelingen voor dosisaanpassingen, zowel voor als tijdens de behandeling.
 - Patiënten moeten bewust worden gemaakt van de mogelijkheid van trombocytopenie en onmiddellijk medische hulp inroepen in geval van verschijnselen van bloeding. Patiënten moeten eraan worden herinnerd om de patiëntenbijsluiters en de handleiding voor de patiënt/verzorger te lezen.
 - Informatie over de FCS-ziektereregistratie, de PASS-studie en het belang van bijdragen aan deze onderzoeken.

- Het **informatiepakket voor de patiënt** moet bevatten:
 - Bijsluiters
 - Een handleiding voor de patiënt/verzorger

- **De handleiding voor de patiënt/verzorger** dient de volgende cruciale informatie te bevatten:
 - Relevante informatie over trombocytopenie en ernstige bloedingen
 - Het belang van het controleren van de aantallen bloedplaatjes
 - De mogelijke noodzaak voor dosisaanpassingen of behandelpauzes op basis van testresultaten van de bloedplaatjes
 - Op de hoogte zijn van en alert zijn op de verschijnselen van trombocytopenie en het belang van het onmiddellijk zoeken van hulp bij een beroepsoefenaar in de gezondheidszorg

- Informatie over de FCS-ziektere registratie, de PASS-studie en aanmoediging om deel te nemen aan deze onderzoeken
- Het melden van bijwerkingen bij een beroepsoefenaren in de gezondheidszorg

E. SPECIFIEKE VERPLICHTING WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14, lid 7 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
<p>Niet-interventionele PASS: de aanvrager moet de resultaten van een onderzoek op basis van een register uitvoeren en indienen, om de veiligheid van Waylivra wat betreft trombocytopenie en bloedingen (inclusief incidentie, ernst en uitkomsten) bij FCS-patiënten te beoordelen, volgens de dosisaanbeveling en het dosis-algoritme, en de therapietrouw aangaande het controleren van de bloedplaatjes en de vereisten voor dosisaanpassing te onderzoeken.</p> <p>De aanvrager zorgt voor de langetermijn-opvolging van de patiënten in het register.</p>	Q3 2026

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN BUITENVERPAKKING - ENKELSTUKSVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Waylivra 285 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
volanesorsen

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat 200 mg volanesorsen natrium, overeenkomend met 190 mg volanesorsen.
Elke voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik bevat 285 mg volanesorsen in een oplossing van
1,5 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Water voor injecties, zoutzuur en natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 voorgevulde spuit

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

In de koelkast bewaren. Niet in de vriezer bewaren. Kan tot 6 weken bij kamertemperatuur worden
bewaard.

Datum van eerste uitname uit de koelkast:

Bewaar de spuit in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
Regus House, Harcourt Centre
Harcourt Road
Dublin 2
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Waylivra

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING - MULTIVERPAKKING MET BLUE BOX

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Waylivra 285 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
volanesorsen

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat 200 mg volanesorsen natrium, overeenkomend met 190 mg volanesorsen.
Elke voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik bevat 285 mg volanesorsen in een oplossing van
1,5 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Water voor injecties, zoutzuur en natriumhydroxide

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
Multiverpakking: 4 (4 verpakkingen van 1) voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Eenmalig gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

In de koelkast bewaren. Niet in de vriezer bewaren. Kan tot 6 weken bij kamertemperatuur worden
bewaard.
Bewaar de spuit in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
Regus House, Harcourt Centre
Harcourt Road
Dublin 2
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Waylivra

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BINNENVERPAKKING - MULTIVERPAKKING ZONDER BLUE BOX

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Waylivra 285 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
volanesorsen

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat 200 mg volanesorsen natrium, overeenkomend met 190 mg volanesorsen.
Elke voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik bevat 285 mg volanesorsen in een oplossing van
1,5 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Water voor injecties, zoutzuur en natriumhydroxide

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
1 voorgevulde spuit. Onderdeel van een multiverpakking, kan niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Eenmalig gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

In de koelkast bewaren. Niet in de vriezer bewaren. Kan tot 6 weken bij kamertemperatuur worden
bewaard.

Datum van eerste uitname uit de koelkast:

Bewaar de spuit in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
Regus House, Harcourt Centre
Harcourt Road
Dublin 2
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Waylivra

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Waylivra 285 mg voor injectie
volanesorsen
s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Partij:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Waylivra 285 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit volanesorsen

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Waylivra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Waylivra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Waylivra bevat de werkzame stof volanesorsen, die helpt bij de behandeling van een aandoening genaamd familiair chylomicronemiesyndroom (FCS). FCS is een erfelijke ziekte die leidt tot abnormaal hoge waarden in het bloed van vetten die triglyceriden worden genoemd. Dit kan leiden tot ontsteking van de alveesklier, met hevige pijn tot gevolg. Samen met een gecontroleerd vetarm dieet helpt Waylivra om de waarden van triglyceriden in uw bloed te verlagen.

Waylivra kan worden gegeven nadat u reeds andere geneesmiddelen heeft ontvangen voor de verlaging van de triglyceridenwaarden in het bloed zonder dat deze veel effect sorteren.

U ontvangt alleen Waylivra indien genetische tests hebben aangetoond dat u FCS heeft en uw risico op pancreatitis als zeer hoog wordt beschouwd.

U moet doorgaan met het zeer vetarme dieet dat uw arts heeft voorgeschreven tijdens de behandeling met Waylivra.

Dit geneesmiddel is bestemd voor patiënten van 18 jaar en ouder.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een aandoening die trombocytopenie wordt genoemd, wat betekent dat u een zeer laag aantal bloedplaatjes in uw bloed heeft (minder dan $140 \times 10^9/l$). U kunt dit merken als u een verwonding heeft die bloedingen veroorzaakt en dat het lang duurt voordat deze stoppen (langer dan 5-6 minuten voor een kras op de huid). Uw arts zal dit testen voordat de

behandeling met dit geneesmiddel wordt gestart. Het kan zijn dat u tot nu toe niet wist dat u deze aandoening heeft of wat dit kan hebben veroorzaakt.

Als een van de bovenstaande situaties op u van toepassing is, of als u het niet zeker weet, neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u Waylivra gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als u een van de volgende medische problemen heeft of heeft gehad:

- Zeer hoge triglyceridenwaarden die niet te wijten zijn aan FCS.
- Een laag aantal bloedplaatjes, een soort cellen in uw bloed die samenklonteren om bloed te helpen stollen (trombocytopenie); uw arts zal een bloedonderzoek doen voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken om het aantal bloedplaatjes in uw bloed te controleren.
- Lever- of nierproblemen.

Bloedonderzoek

Uw arts zal een bloedonderzoek doen voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken om het aantal bloedplaatjes te controleren en vervolgens met regelmatige tussenpozen nadat u bent begonnen met het gebruik van Waylivra om de bloedplaatjesaantallen in de gaten te houden.

U moet uw arts onmiddellijk raadplegen als u verschijnselen vertoont van een laag aantal bloedplaatjes, zoals ongewoon of langdurig bloeden, rode vlekken op de huid (petechiën), onverklaarbare blauwe plekken, bloedingen die niet stoppen of bloedneuzen, of als u nekstijfheid of hevige hoofdpijn krijgt.

Uw arts kan ook elke 3 maanden een bloedtest uitvoeren om te controleren op verschijnselen van schade aan uw lever. Raadpleeg onmiddellijk uw arts bij verschijnselen die duiden op leverschade, zoals het geel worden van uw huid of ogen, pijn of zwelling in uw buik, misselijkheid of braken, verwardheid of een algemeen gevoel van onwelbevinden.

Zonodig kan uw arts veranderen hoe vaak u dit geneesmiddel gebruikt of het voor een bepaalde periode stoppen. Het kan nodig zijn een specialistische arts op het gebied van bloedaandoeningen te raadplegen om te bepalen of u al dan niet de behandeling met Waylivra zou moeten voortzetten.

Urineonderzoek

Uw arts kan ook elke 3 maanden een urinetest en/of bloedonderzoek uitvoeren om te controleren op verschijnselen van schade aan uw nieren. Raadpleeg onmiddellijk uw arts bij verschijnselen die duiden op nierschade, zoals zwelling van de enkels, benen en voeten, plassen van kleinere hoeveelheden dan normaal, kortademigheid, misselijkheid, verwardheid of erge moeheid of sufheid.

Dieet

Voordat u met dit geneesmiddel begint, moet u op een dieet zijn dat erop is gericht om de triglyceridenwaarden in uw bloed te verlagen.

Het is belangrijk dat u dit triglyceridenverlagend dieet blijft volgen tijdens het gebruik van Waylivra.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Gebruik Waylivra niet als u jonger bent dan 18 jaar. Waylivra is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Waylivra nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Het is belangrijk om het uw arts te vertellen als u al wordt behandeld met een van de volgende geneesmiddelen:

- Geneesmiddelen ter voorkoming van bloedstolsels, bijvoorbeeld acetylsalicylzuur, dipyridamol of warfarine.

- Andere geneesmiddelen die kunnen veranderen hoe uw bloed stolt, inclusief niet-steroïde ontstekingsremmers zoals ibuprofen, geneesmiddelen tegen hartaanvallen en beroertes zoals clopidogrel, ticagrelor en prasugrel, antibiotica zoals penicilline, geneesmiddelen zoals ranitidine (gebruikt om de aanmaak van maagzuur te verminderen), en kinine (gebruikt voor de behandeling van malaria).
- Geneesmiddelen die problemen met uw lever kunnen veroorzaken, zoals paracetamol.

Waarop moet u letten met alcohol?

Het effect van het gebruik van Waylivra met alcohol is niet bekend. Tijdens de behandeling met dit geneesmiddel moet u alcohol vermijden, omdat er een risico op leverschade bestaat.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Het verdient de voorkeur om het gebruik van Waylivra te vermijden tijdens de zwangerschap.

Het is niet bekend of Waylivra in de moedermelk overgaat. Het wordt aanbevolen dat u het geven van borstvoeding met uw arts bespreekt om te zien wat het beste is voor u en uw kind.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet waarschijnlijk dat Waylivra invloed heeft op uw rijvaardigheid of op uw vermogen machines te gebruiken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Voordat u dit geneesmiddel ontvangt, verzekert uw arts zich ervan dat andere oorzaken van hoge triglyceridenwaarden, zoals diabetes of problemen met uw schildklier, zijn uitgesloten.

Uw arts zal u vertellen hoe vaak u dit medicijn moet gebruiken. Afhankelijk van de resultaten van uw bloed- en urineonderzoek of het optreden van bijwerkingen, kan uw arts veranderen hoe vaak u dit geneesmiddel gebruikt of het gebruik voor een bepaalde periode of permanent stoppen.

U of uw verzorger zal worden getraind in het gebruik van Waylivra volgens de instructies in deze bijsluiter. Waylivra moet onder de huid worden geïnjecteerd zoals de arts, verpleegkundige of apotheker u dat heeft laten zien, en u moet ervoor zorgen dat u alle vloeistof in de spuit injecteert. Elke voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik van dit geneesmiddel geeft u een dosis van 285 mg in 1,5 ml.

Voordat u dit geneesmiddel gebruikt, is het belangrijk dat u de gebruiksinstructies leest, begrijpt en nauwgezet volgt.

Instructies voor het gebruik worden gegeven onder aan deze bijsluiter.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel Waylivra injecteert, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker of ga onmiddellijk naar een afdeling spoedeisende hulp van een ziekenhuis, ook als er geen verschijnselen zijn.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis mist, neem dan contact op met uw arts om te vragen wanneer u uw volgende dosis moet toedienen. Indien er een dosis gemist is en u hier binnen 48 uur achterkomt, dient u de gemiste dosis zo snel mogelijk toe te dienen. Indien u er niet binnen 48 uur achterkomt, sla de gemiste dosis dan over en ga verder met de volgende geplande injectie. Injecteer niet meer dan één dosis binnen 2 dagen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van Waylivra, tenzij u hebt gesproken over het stoppen van het geneesmiddel met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Indien u een van de volgende bijwerkingen ervaart, neem dan direct contact op met uw arts:

- Verschijnselen die kunnen duiden op een laag aantal bloedplaatjes in uw bloed (bloedplaatjes zijn cellen die belangrijk zijn voor de bloedstolling). U moet uw arts onmiddellijk raadplegen als u verschijnselen vertoont van een laag aantal bloedplaatjes, zoals ongewoon of langdurig bloeden, rode vlekken op de huid (petechiën), onverklaarbare blauwe plekken, bloedingen die niet stoppen of bloedneuzen, of als u nekstijfheid of hevige hoofdpijn krijgt.

Overige bijwerkingen

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Reacties op de injectieplaats (pijn, roodheid, warmte, droogheid, zwelling, jeuk, tintelingen, verharding, puistjes, blauwe plekken, bloedingen, gevoelloosheid, verandering van kleur of een branderig gevoel op de injectieplaats). U kunt de kans op een reactie op de injectieplaats verkleinen u als u Waylivra op kamertemperatuur laat komen voordat u injecteert, en door ijs op de injectieplaats aan te brengen na het injecteren.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Bloedonderzoek dat ongewoon hoge of lage aantallen van witte bloedcellen in uw bloed laat zien
- Gemakkelijk of buitensporig ontstaan van blauwe plekken of het optreden van blauwe plekken zonder een duidelijke oorzaak
- Onderhuidse bloedingen in de vorm van huiduitslag, bloedend tandvlees of mondbloeding, bloed in de urine of ontlasting, bloedneus of ongewoon hevige menstruatie
- Een allergische reactie, waarvan de verschijnselen huiduitslag, gewrichtsstijfheid of koorts omvatten
- Bloed of eiwit in de urine
- Veranderingen in de resultaten van bepaalde bloedonderzoeken, waaronder:
 - o een toename in het gehalte van bepaalde bestanddelen in uw bloed: creatinine, ureum, transaminasen, leverenzymen
 - o een verlenging van de bloedstollingstijd
 - o een daling van het hemoglobinegehalte in uw bloed
 - o een vermindering van de snelheid waarmee het bloed door de nieren stroomt
- Diabetes, waarvan de verschijnselen omvatten: toegenomen dorst, vaak moeten plassen (vooral 's nachts), extreme honger, ernstige vermoeidheid en onverklaarbaar gewichtsverlies
- Slaapproblemen
- Hoofdpijn, gevoelloosheid, tintelingen of prikkelend gevoel, gevoel van zwakte of flauwvallen, duizeligheid of trillen

- Problemen met het gezichtsvermogen, zoals lichtflitsen zien of kortdurende, tijdelijke blindheid aan één oog, bloeding onder het oogoppervlak of wazig zien
- Hoge bloeddruk
- Opvliegers, meer zweten, nachtzweten, koude rillingen, het warm hebben, pijn, griepachtige ziekte of een algemeen gevoel van onwel zijn
- Hoest, moeite met ademen, een verstopte neus, zwelling van de keel, piepende ademhaling
- Misselijkheid of braken, droge mond, diarree, zwelling van de hals/nek, het gezicht of tandvlees, buikpijn of opgezetten buik, indigestie
- Roodheid van de huid, uitslag, puistjes, verdikking van de huid of littekenvorming, of jeuk van de huid die bekendstaat als netelroos (urticaria)
- Spierpijn, pijn in de handen of voeten, gewrichtspijn of -stijfheid, rugpijn, nekpijn, kaakpijn, spierspasmen of pijnen elders in het lichaam
-
- Ernstige vermoeidheid, zwakte of gebrek aan energie, vasthouden van vocht, pijn op de borst niet gerelateerd aan het hart

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en het etiket van de spuit na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Waylivra kan tot 6 weken na uitname uit de koelkast bij kamertemperatuur (tot 30°C) worden bewaard in de oorspronkelijke verpakking. Gedurende deze tijd kan dit geneesmiddel naar behoefte bij kamertemperatuur worden bewaard of weer in de koelkast worden geplaatst. De datum waarop u de verpakking voor het eerst uit de koelkast haalt moet in de aangegeven ruimte op de omdoos worden genoteerd. Als het geneesmiddel niet binnen 6 weken wordt gebruikt nadat het voor het eerst uit de koelkast is genomen, moet het worden weggegooid. Als de vervaldatum op het etiket van de injectiespuit is verstreken tijdens de periode van 6 weken op kamertemperatuur, mag de spuit niet worden gebruikt en moet deze worden weggegooid.

Gebruik dit geneesmiddel niet als de oplossing troebel is of deeltjes bevat; de oplossing moet helder en kleurloos tot lichtgeel zijn.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is volanesorsen. Elke voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik bevat 285 mg volanesorsen in een oplossing van 1,5 ml.

De andere stoffen in dit middel zijn water voor injecties, natriumhydroxide en zoutzuur (om de zuurgraad aan te passen, zie rubriek 2 onder 'Natrium').

Hoe ziet Waylivra eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Waylivra wordt geleverd in een verpakking als een injectiespuit voor eenmalig gebruik met een naald en beschermdop, voorgevuld met een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing. De spuit is gevuld om 1,5 ml oplossing af te geven bij volledig indrukken van de zuiger van de spuit.

Het is verkrijgbaar als een doosje met 1 voorgevulde spuit of als een multiverpakking van 4 (4 enkelverpakkingen van 1 doosje) voorgevulde spuiten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
Regus House, Harcourt Centre
Harcourt Road
Dublin 2
Ierland

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

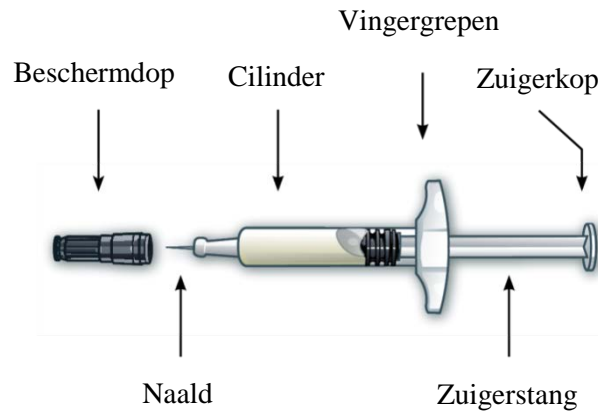
Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Gebruiksaanwijzing

Waylivra is een injectie die onder de huid wordt gegeven met een wegwerpbare, voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik.

Gebruik Waylivra pas als u de hieronder beschreven procedure volledig begrijpt. Als u vragen heeft over het gebruik van Waylivra, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

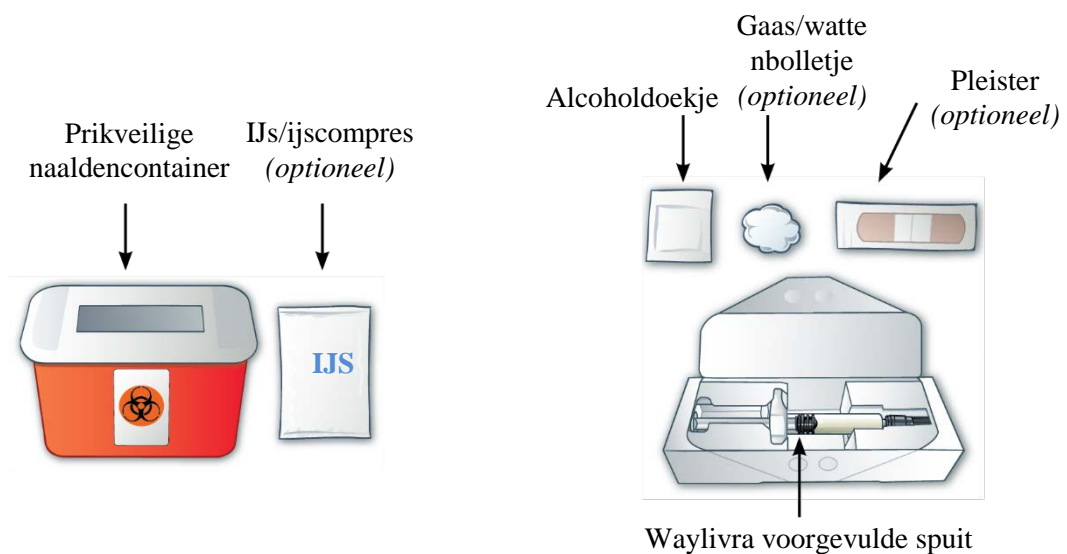
Onderdelen van de voorgevulde spuit



Vorbereiding voor het injecteren

1. Was uw handen en verzamel de benodigdheden

Was uw handen grondig met zeep (gedurende ten minste 3 minuten) en droog ze goed af. Plaats de volgende voorwerpen op een schoon, plat oppervlak in een goed verlichte ruimte (Figuur A).



Figuur A

2. Laat de injectie op kamertemperatuur komen

Als de spuit in de koelkast bewaard werd, laat de voorgevulde spuit dan op kamertemperatuur komen door hem minstens 30 minuten vóór de injectie uit de koelkast te halen.

Injectie met koude vloeistof kan reacties op de injectieplaats veroorzaken zoals pijn, roodheid of zwelling.

Verwarm de spuit **niet** op een andere manier, zoals bijvoorbeeld in een magnetron of warm water.



3. Controleer de uiterste gebruiksdatum

Controleer de uiterste gebruiksdatum op het doosje.

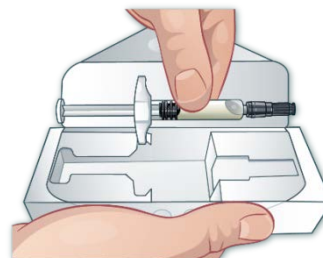
De uiterste gebruiksdatum op de verpakking geeft de houdbaarheid van het product bij bewaren in de koelkast aan.

De datum waarop u de verpakking voor het eerst uit de koelkast haalt moet in de aangegeven ruimte op de omdoos worden genoteerd.

Gebruik Waylivra **niet** als de uiterste gebruiksdatum is verstreken of als het langer dan 6 weken bij kamertemperatuur is bewaard. Bel uw arts of apotheker om een nieuwe voorraad te krijgen.

4. Verwijder de spuit en inspecteer het geneesmiddel

Open het doosje en neem de spuit eruit door de spuitcilinder vast te pakken en deze recht naar buiten te trekken (Figuur C).

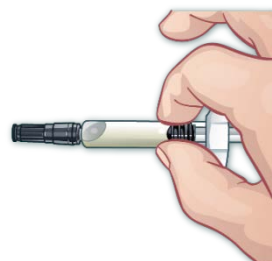


Figuur C

Kijk naar de vloeistof in de spuit. Het geneesmiddel moet helder tot lichtgeel van kleur zijn. Het is normaal om een grote luchtbel te zien (Figuur D).

Probeer **niet** de luchtbel te verwijderen alvorens te injecteren. Het injecteren van de oplossing met de luchtbel is ongevaarlijk.

Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als de vloeistof troebel is of u er deeltjes in ziet zweven.



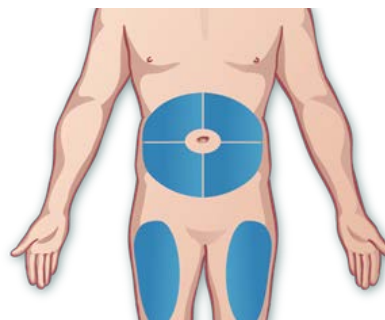
Figuur D

5. Kies de injectieplaats

Als u zichzelf injecteert:

Buik – Buikgebied zoals getoond, minstens 5 centimeter van de navel.

Dijen – Voorste en middelste gebied zoals afgebeeld (Figuur E).



Figuur E

Als u als verzorger een injectie toedient aan iemand anders, naast de bovengenoemde plaatsen:

Armen - Achterkant van de bovenarmen zoals weergegeven (Figuur F).

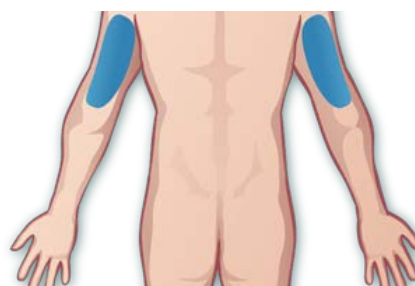
Voor alle injecties geldt:

Niet elke keer op precies dezelfde plaats injecteren - verander telkens van injectieplaats.

Vermijd injecteren in het middel waar druk of wrijving op de injectieplaats door kleding kan optreden.

Injecteer **niet** in tatoeages, moedervlekken, littekens, blauwe plekken, plaatsen van uitslag of plaatsen waar de huid gevoelig, rood, hard, beschadigd, verbrand of ontstoken is.

Neem contact op met uw zorgverlener als u niet zeker weet waar u moet injecteren.

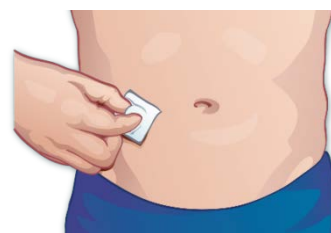


Figuur F

Injecteren

6. Bereid de injectieplaats voor

Maak de door u gekozen injectieplaats schoon met een alcoholdoekje (Figuur G).



(Figuur G)

7. Verwijder de beschermdop

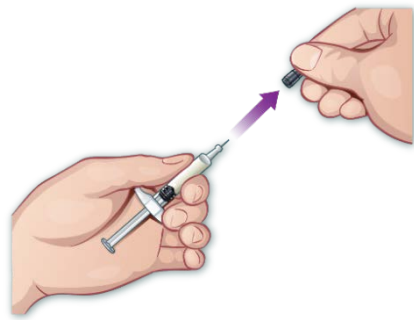
Verwijder de beschermdop door de cilinder van de spuit vast te houden met de naald van u af wijzend en de beschermdop er recht af te trekken (Figuur H).

Het kan zijn dat u een druppel vloeistof aan de punt van de naald ziet. Dit is normaal.

Houd de zuigerstang of de zuigerkop **niet** vast tijdens het verwijderen van de beschermdop.

Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als de naald beschadigd lijkt.

Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als hij is gevallen terwijl de beschermdop er al af was.



Figuur H

8. Knijp de huid samen

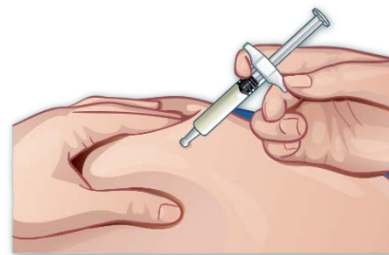
Knijp de huid rond de injectieplaats samen met uw vrije hand (Figuur I).



Figuur I

9. Steek de naald in de huidplooi

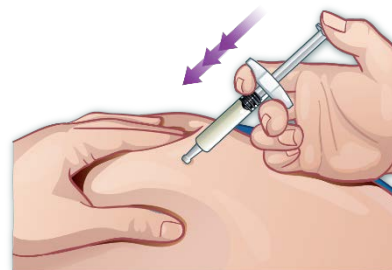
Steek de naald in de injectieplaats met een snelle, krachtige beweging zonder de zuigerkop aan te raken. De naald moet onder een hoek van 45 graden met het huidoppervlak worden geplaatst (Figuur J).



Figuur J

10. Injecteer Waylivra

Injecteer de vloeistof door de spuit vast te houden met uw duim op de zuiger, en **duw** de zuiger **langzaam** zover mogelijk omlaag totdat de spuit helemaal leeg is (Figuren K en L).



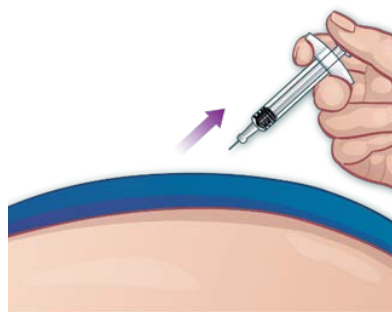
Figuur K



Figuur L

11. Verwijder de naald

Verwijder de naald uit de injectieplaats door deze er onder dezelfde hoek uit te trekken als waarop de naald erin was geplaatst (Figuur M).



Figuur M

Na de injectie

12. Gooi de gebruikte spuit in een prikveilige naaldencontainer

Gooi onmiddellijk na de injectie de gebruikte spuit weg volgens de instructies van uw zorgverlener, meestal in een naaldencontainer (Figuur N), door de volgende stappen te volgen.

Gooi de beschermdop van de naald weg na het injecteren.

Plaats de beschermdop **niet** op de spuit terug.

Als u geen prikveilige naaldencontainer heeft, kunt u een container voor huishoudelijk afval gebruiken die:

- Is gemaakt van stevig plastic,
- Kan worden afgesloten met een goed sluitend, prikbestendig deksel, zodat de naalden er niet uit kunnen komen,
- Rechtop en stabiel staat tijdens gebruik,
- Lekbestendig is,
- Goed geëtiketteerd is om te waarschuwen voor gevaarlijk afval in de container.

Wanneer uw naaldencontainer bijna vol is, moet u deze weggooien volgens de plaatselijk geldende voorschriften. Er kunnen speciale lokale wetten zijn met betrekking tot het weggooien van gebruikte naalden en spuiten. Vraag uw apotheker of kijk op de website van uw lokale overheid voor de



Figuur N

volksgezondheid (waar beschikbaar) voor meer informatie over hoe u scherp medisch afval op uw locatie moet weggoien.

Gooi uw gebruikte naaldencontainer **niet** bij het huisvuil.

Recycle uw gebruikte naaldencontainer **niet**.

Houd uw naaldencontainer altijd uit de buurt van kinderen en huisdieren.

13. Behandel de injectieplaats

Als u bloed ziet op de injectieplaats, druk dan lichtjes op de plaats met een steriel wattenbolletje of gebruik een gaasje met pleister indien nodig (Figuur O).

Wrijf **niet** over de injectieplaats na het injecteren.



Figuur O

U kunt ook ijs aanbrengen op de injectieplaats om pijn, roodheid of ongemak te verminderen (Figuur P).



Figuur P

Bewaren

Informatie over het bewaren

Wanneer u Waylivra voor het eerst ontvangt, moeten de voorgevulde spuiten in hun verpakking in de koelkast (2°C – 8°C) worden bewaard.

Waylivra kan worden bewaard bij kamertemperatuur (8°C – 30°C), in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht, gedurende maximaal 6 weken. Gedurende deze tijd kan dit geneesmiddel bij kamertemperatuur worden bewaard of weer in de koelkast worden geplaatst.

De Waylivra voorgevulde spuit **niet** in de vriezer bewaren.

Niet uit de verpakking halen en de beschermdop niet van de naald halen zolang u nog niet klaar bent om de dosis te injecteren.

Gooi dit geneesmiddel onmiddellijk weg als het niet gebruikt is binnen 6 weken na de eerste keer dat het uit de koelkast is gehaald. Raadpleeg de datum die u op de doos hebt geschreven om zeker te zijn.