

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Waylivra 285 mg injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 200 mg volanesorsennatrium tilsvarende 190 mg volanesorsen.

Hver ferdigfylte sprøyte til engangsbruk inneholder 285 mg volanesorsen i 1,5 ml oppløsning.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Klar, fargeløs til gulaktig oppløsning med en pH på omtrent 8 og osmolaritet på 363-485 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Waylivra er indisert som tilskudd til kosthold hos voksne pasienter med genetisk bekreftet familiært kylomikronemisyndrom (FCS) og med høy risiko for pankreatitt, hvor respons på kosthold og triglyseridsenkende behandling har vært utilstrekkelig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandlingen bør initieres av og fortsettes under oppsyn av en lege med erfaring fra behandling av pasienter med FCS. Før Waylivra settes inn, skal sekundære årsaker til hypertriglyseridemi (f.eks. ukontrollert diabetes, hypotyreoidisme) være utelukket eller tilfredsstillende håndtert.

Anbefalt startdose er 285 mg i 1,5 ml injisert subkutant en gang i uken i 3 måneder. Etter 3 måneder bør doseringshyppigheten reduseres til 285 mg hver annen uke.

Imidlertid bør behandlingen seponeres hos pasienter med en reduksjon i serumtriglyserider < 25 % eller som ikke oppnår serumtriglyserider lavere enn 22,6 mmol/l etter 3 måneder på volanesorsen 285 mg i uken.

Etter 6 måneder med behandling med volanesorsen bør det vurderes å øke doseringshyppigheten til 285 mg i uken hvis responsen ikke har vært tilfredsstillende når det gjelder reduksjon av triglyserider i serum slik dette er vurdert av en tilsynshavende erfaren spesialist og under betingelse av at blodplatetallene ligger i normalområdet. Pasientene bør nedtitreres til 285 mg hver annen uke hvis den høyere dosen på 285 mg én gang i uken ikke gir ytterligere signifikant reduksjon i triglyseridnivået etter 9 måneder.

Pasientene bør instrueres om å sette injeksjonen på samme ukedag, i henhold til frekvensen for administrasjonen som legen har fastsatt.

Dersom en dose glemmes og det blir oppdaget innen 48 timer, skal pasienten gis beskjed om å ta den glemte dosen så snart som mulig. Hvis det ikke legges merke til innen 48 timer, skal den glemte dosen hoppes over og neste planlagte injeksjon skal gis.

Overvåking av blodplatetall og justering av dosen

Blodplatetallet skal måles før initiering av behandlingen. Hvis blodplatetallet er lavere enn $140 \times 10^9/l$ bør det gjøres en ny måling omtrent en uke senere for å gjøre en ny vurdering. Hvis blodplatetallet fortsatt ligger lavere enn $140 \times 10^9/l$ ved en ny måling, bør Waylivra ikke initieres (se pkt. 4.3).

Etter at behandlingen er påbegynt skal pasientenes blodplatetall kontrolleres minst hver annen uke, avhengig av blodplatenivået.

Behandling og overvåking skal justeres i samsvar med laboratoriets verdier som angitt i tabell 1.

For enhver pasient som får pause i behandlingen eller doseringen seponert på grunn av alvorlig trombocytopeni, bør nytte/risiko-forholdet ved å gå tilbake til behandlingen så snart blodplatetallet er på et nivå $\geq 100 \times 10^9/l$ nøye vurderes. For seponerte pasienter bør en hematolog konsulteres før behandlingen gjenopptas.

Tabell 1. Overvåking av Waylivra og behandlingsanbefalinger

| Blodplatetall ($\times 10^9/l$) | Dose (285 mg forhåndsfylt sprøyte) | Overvåkings- hyppighet |
|-----------------------------------|--|---------------------------|
| Normal (≥ 140) | Startdose: Ukentlig Etter 3 måneder: Hver 2. uke | Hver 2. uke |
| 100 til 139 | Hver 2. uke | Ukentlig |
| 75 til 99 | Behandlingspause i ≥ 4 uker, gjenoppta behandlingen når blodplatenivåene $\geq 100 \times 10^9/l$ | Ukentlig |
| 50 til 74 ^a | Behandlingspause i ≥ 4 uker, gjenoppta behandlingen når blodplatenivåene $\geq 100 \times 10^9/l$ | Hver 2.3. dag |
| Lavere enn 50 ^{a, b} | Seponer behandlingen. Glukokortikoider anbefales | Daglig |

^a Se pkt. 4.4 for anbefalinger om bruk av platehemmere/ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID-er)/antikoagulasjonsmidler.

^b Konsultasjon hos hematolog er nødvendig for revurdering av nytte/risiko-forholdet ved eventuell fortsatt behandling med volanesorsen.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Det er ikke nødvendig å justere oppstartsdosen for eldre pasienter. Det foreligger begrensede data for pasienter i alderen 65 år og over (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig å justere oppstartsdosen for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Sikkerhet og effekt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er ikke fastsatt og disse pasientene må observeres nøye.

Nedsatt leverfunksjon

Dette legemidlet er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Legemidlet metaboliseres ikke via enzymsystemet cytokrom P450 i leveren, derfor er det ikke sannsynlig at det er nødvendig å justere dosen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt for dette legemidlet er ennå ikke fastsatt hos barn og ungdom under 18 år. Ingen data er tilgjengelig.

Administrasjonsmåte

Dette legemidlet er kun beregnet til subkutan bruk. Skal ikke administreres intramuskulært eller intravenøst.

Hver ferdigfylte sprøyte er kun til engangsbruk.

Waylivra skal inspiseres visuelt før administrasjon. Oppløsningen skal være klar og fargeløs til gulaktig. Hvis oppløsningen er grumsete eller inneholder synlige partikler, skal ikke innholdet injiseres og legemidlet skal returneres til apoteket.

Den første injeksjonen som pasienten eller en omsorgsperson setter, bør gjennomføres under veiledning av kvalifisert helsepersonell. Pasientene og/eller omsorgspersonene skal gis opplæring i administrasjon av dette legemidlet i samsvar med pakningsvedlegget.

Den ferdigfylte sprøyten skal nå romtemperatur før injeksjonen settes. Den skal tas ut av kjøleskapet (2 °C til 8 °C) minst 30 minutter før bruk. Det skal ikke brukes andre måter å varme den opp på. Det er normalt å se en stor luftboble. Luftboblen skal ikke forsøkes fjernet.

Det er viktig at injeksjonsstedene varieres. Injeksjonssteder kan være magen, øvre områder på lårene eller utsiden av overarmene. Hvis injeksjonen skal settes på overarmen, må injeksjonen gjøres av en annen person. Det bør unngås å sette injeksjonen rundt livet og andre steder hvor klærne kan presse på eller gni. Legemidlet skal ikke injiseres i tatoveringer, føflekker, fødselsmerker, blåmerker, utslett eller områder hvor huden er øm, rød, hard, har blåmerker eller er skadet, brent eller betent.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene som er listet opp i pkt. 6.1.

Kronisk eller uforklarlig trombocytopeni. Behandling bør ikke initieres hos pasienter med trombocytopeni (blodplatetall < 140 x 10⁹/l).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Trombocytopeni

Waylivra blir svært ofte forbundet med reduksjoner i blodplatetall hos pasienter med FCS, som kan føre til trombocytopeni (se pkt. 4.8). Pasienter med lav kroppsvekt (mindre enn 70 kg) kan være mer tilbøyelig til å få trombocytopeni under behandling med dette legemidlet. Det er viktig at pasienter med FCS som behandles med dette legemidlet nøye overvåkes med henblikk på trombocytopeni under behandlingen (se pkt. 4.2). Anbefalinger om justering av overvåkingshyppighet og dosering er spesifisert i tabell 1 (se pkt. 4.2).

Seponering av antitrombotiske legemidler/NSAID-er/antikoagulanter bør vurderes ved blodplatenivåer < 75 x 10⁹/l. Behandling med dette legemidlet må seponeres ved blodplateverdier < 50 x 10⁹/l (se pkt. 4.5).

Pasientene må instrueres om umiddelbart å gi beskjed til sin lege hvis de opplever noen tegn til blødning, som kan omfatte petekkier, spontane blåmerker, subkonjunktival blødning eller annen uvanlig blødning (deriblant neseblod, blødning fra tannkjøttet, i avføringen eller uvanlig sterk menstruasjonsblødning), stiv nakke, atypisk alvorlig hodepine eller enhver langvarig blødning.

LDL-C-nivåer

LDL-C-nivåene kan stige ved behandling med Waylivra, men vil vanligvis holde seg innenfor normalområdet.

Nyretoksisitet

Nyretoksisitet har vært observert etter administrasjon av volanesorsen og andre antisense-oligonukleotider administrert subkutant eller intravenøst. De anbefales å overvåke for nefrotoksisitet ved rutinemessige urinstix hver tredje måned. Ved positiv vurdering bør det gjennomføres en mer omfattende evaluering av nyrefunksjonen, inkludert serumkreatinin og en 24-timers oppsamling for å kvantifisere proteinuri og vurdere kreatinin clearance. Behandlingen skal seponeres hvis proteinuri på ≥ 500 mg/24 timer blir notert, eller det ses en økning i serum kreatinin på $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 mikromol/l), det vil si $>ULN$, eller om kreatinin clearance estimert ved CKD-EPI-ligningen ≤ 30 ml/min/1,73 m². Behandlingen skal også seponeres ved ethvert symptom eller tegn på nedsatt nyrefunksjon i påvente av de tidligere bekreftende vurderingene.

Levertoksisitet

Forhøyede leverenzymer har vært observert etter administrasjon av andre antisense-oligonukleotider subkutant eller intravenøst. Overvåkning av leverenzymer i serum og bilirubin bør overvåkes og evalueres hver tredje måned med tanke på levertoksisitet. Behandlingen bør seponeres hvis det ses en enkelt økning av ALAT eller ASAT på > 8 x ULN, eller en økning på > 5 x ULN som vedvarer i ≥ 2 uker, eller mindre økninger i ALAT eller ASAT som assosieres med total bilirubin på > 2 x ULN eller $INR > 1,5$. Behandlingen bør også seponeres ved ethvert klinisk symptom eller tegn på nedsatt leverfunksjon eller hepatitt.

Immunogenisitet og inflammasjon

Det er ikke sett tegn til endret sikkerhetsprofil eller klinisk respons som er assosiert med nærvær av antistoffer mot legemidlet. Hvis det mistenkes dannelse av antistoffer mot legemidlet med klinisk signifikant effekt, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen kontaktes for å diskutere testing for antistoffer.

Overvåking av inflammasjon bør vurderes ved evaluering av erytrocytt sedimentasjonsraten (ESR) hver tredje måned.

Innhold av natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose på 285 mg, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke gjennomført noen kliniske legemiddelinteraksjonsstudier.

Klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner er ikke forventet mellom volanesorsen og substrater, indukere eller hemmere av cytokrom-P450-(CYP)-enzymer, og legemiddeltransportører. Det er ukjent om triglyseridreduksjon ved volanesorsen og en potensielt påfølgende reduksjon i betennelser fører til normalisering av ekspresjon av CYP-enzym.

I kliniske studier har dette legemidlet vært brukt i kombinasjon med fibrater og fiskeoljer uten påvirkning på farmakodynamikken eller farmakokinetikken til legemidlet. Det var ikke rapportert bivirkninger relatert til legemiddelinteraksjoner i løpet av det kliniske programmet, dette er imidlertid basert på begrensede data.

Effekten av samtidig administrasjon av dette legemidlet med alkohol eller legemidler som er kjent for å være potensielt levertoksiske (f.eks. paracetamol) er ikke kjent. Hvis det utvikler seg tegn og symptomer på levertoksisitet, skal bruken av det levertoksiske legemidlet seponeres.

Antitrombotiske midler og legemidler som kan redusere blodplattetallet

Det er ikke kjent hvorvidt risikoen for blødninger øker ved samtidig bruk av volanesorsen og antitrombotiske midler eller legemidler som kan redusere blodplattetallet eller påvirke funksjonen til blodplatene. Seponering av antitrombotiske legemidler/NSAID-er/antikoagulanter bør tas i betraktning ved blodplatenivåer $< 75 \times 10^9/l$ og behandling med disse legemidlene bør opphøre ved et blodplatenivå på $< 50 \times 10^9/l$ (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen data om bruk av volanesorsen hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av dette legemidlet under graviditet.

Amming

I ikke-kliniske studier var nivåene av volanesorsen i melk svært lave hos diegivende mus. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av svært små mengder av volanesorsen i melk (se pkt. 5.3). På grunn av svært lav oral biotilgjengelighet av dette legemidlet, vurderes det som usannsynlig at disse lave konsentrasjonene i melk ville resulterte i systemisk eksponering på grunn av diegiving.

Det er ukjent om volanesorsen eller metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data om effekten av dette legemidlet på fertilitet hos mennesker. Volanesorsen hadde ingen effekt på fertilitet hos mus.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Volanesorsen har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier på pasienter med FCS var de vanligst rapporterte bivirkningene under behandlingen reduserte blodplattetall, som forekom hos 29 %, trombocytopeni, som forekom hos 21 % (se pkt. 4.4), samt reaksjoner ved injeksjonsstedet, som forekom hos 82 % av pasientene i de pivotale studiene.

Bivirkningstabell

Tabell 2 viser bivirkningene fra fase III-studier hvor pasienter med FCS fikk volanesorsen subkutant.

Bivirkningene rangeres etter frekvens med bruk av følgende konvensjoner: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$),

svært sjeldne (< 1/10 000) samt ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Sammenheng av bivirkninger i kliniske studier på pasienter med FCS (N = 87)

| Organklasse | Svært vanlige | Vanlige |
|--|----------------|--|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Trombocytopeni | Leukopeni Lymfopeni Eosinifili Immunologisk trombocytopenisk purpura Spontan hematom |
| Forstyrrelser i immunsystemet | | Immuniseringsreaksjon Hypersensitivitet Serumsykdoms-liknende reaksjon |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | | Diabetes mellitus |
| Psykiatriske lidelser | | Søvnløshet |
| Nevrologiske sykdommer | Hodepine | Synkope Hypoestesi Presynkope Retinal migrene Svimmelhet Tremor |
| Øyesykdommer | | Konjunktivblødning Tåkesyn |
| Karsykdommer | | Hypertensjon Blødning Hematom Varmetokter |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | | Dyspné Faryngealt ødem Hvesende pust Epistaksis Hoste Tett nese |
| Gastrointestinale sykdommer | | Kvalme Diaré Oppkast Oppblåst mage Magesmerter Munntørrhet Gingival blødning Blødning i munnen Forstørret parotidkjertel Dyspepsi Gingival hevelse |
| Hud- og underhudssykdommer | | Erytem Pruritus Utslett Elveblest Hyperhidrose Petekker |

| Organklasse | Svært vanlige | Vanlige |
|---|---|--|
| | | Ekkymose Nattesvetting Papel Hudhypertrofi Opphovnet ansikt |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | Myalgi | Artralgi Smertes i ekstremiteter Artritt Muskel-/skjelettsmerter Ryggsmerter Nakkesmerter Smerte i kjeven Muskelspaser Leddstivhet Myositt Perifer artritt |
| Sykdommer i nyre og urinveier | | Hematuri Proteinuri |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Erytem på injeksjonsstedet Smerte på injeksjonsstedet Hevelse på injeksjonsstedet Misfarging på injeksjonsstedet Indurasjon på injeksjonsstedet Pruritus på injeksjonsstedet Blåmerke på injeksjonsstedet Frysninger Ødem på injeksjonsstedet | Hematom på injeksjonsstedet Asteni Utmattelse (fatigue) Reaksjon på injeksjonsstedet Pyreksi Hypoestesi på injeksjonsstedet Blødning på injeksjonsstedet Varmefølelse på injeksjonsstedet Tørret på injeksjonsstedet Blekhet på injeksjonsstedet Urtikaria på injeksjonsstedet Vesikler ved injeksjonsstedet Uvelhet Hetetokter Influensalignende sykdom Ubehag ved injeksjonsstedet Betennelse ved injeksjonsstedet Masse ved injeksjonsstedet Ødem Smertes Parestesi ved injeksjonsstedet Skorpe ved injeksjonsstedet Papule ved injeksjonsstedet Utslett på injeksjonsstedet Brystsmerter, ikke hjerterelaterte Blødning fra punksjonssted |
| Undersøkelser | Redusert blodplatetall | Redusert hemoglobinnivå Redusert tall for hvite blodlegemer Økte kreatininverdier i blodet Økte verdier for urea i blodet Redusert kreatininclearance i nyrene Økte leverenzymer Økt INR-verdi |

| Organklasse | Svært vanlige | Vanlige |
|---|---------------|--------------------|
| | | Økte transaminaser |
| Skade, forgiftning og prosedyrekomplikasjoner | | Kontusjon |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Trombocytopeni

I den pivotale fase III-studien hos pasienter med FCS (APPROACH-studien) ble det observert bekreftede reduksjoner av blodplattellene til under normalverdiene ($140 \times 10^9/l$) hos 75 % av FCS-pasientene som var behandlet med volanesorsen og hos 24 % av placebo-pasientene; bekreftede reduksjoner til under $100 \times 10^9/l$ ble observert hos 47 % av pasientene som var behandlet med volanesorsen, sammenlignet med ingen av placebo-pasientene. I APPROACH-studien var det 5 pasienter som seponerte behandlingen på grunn av blodplateverdier, 2 pasienter med blodplateverdier $< 25 \times 10^9/l$ og 3 med blodplateverdier mellom $50 \times 10^9/l$ og $75 \times 10^9/l$. I denne studien ble det også rapportert om redusert antall blodplater hos henholdsvis 11 (33 %) av pasientene kontra 1 (3 %) og trombocytopeni hos 4 (12 %) av pasientene kontra ingen hos forsøkspersoner som ble behandlet med volanesorsen sammenlignet med placebo.

I den åpne forlengelsesstudien (CS7) ble bekreftede reduksjoner i blodplateantall til under det normale ($140 \times 10^9/l$) observert hos 52 (79 %) av pasientene totalt, inkludert 37 (74 %) av pasientene i den behandlingsnaive gruppen. Bekreftede reduksjoner til under $100 \times 10^9/l$ ble observert hos 33 (50 %) av pasientene totalt, inkludert 24 (48 %) behandlingsnaive pasienter. I den åpne forlengelsesstudien seponerte 11 pasienter behandlingen på grunn av trombocytopeni og blodplaterelaterte hendelser. Ingen av disse pasientene hadde større blødningsepisoder, og alle fikk gjenopprettet normale blodplattell etter at legemiddelbehandlingen ble seponert og det ble administrert glukokortikoider hvor dette var medisinsk indisert. I denne åpne forlengelsesstudien ble det rapportert om redusert blodplateantall hos 16 (24 %) og trombocytopeni hos 14 (21 %) av pasientene.

I sammenslåtte data for APPROACH-studien og CS7-studien ble det rapportert om redusert blodplateantall hos 25 (29 %) av pasientene, og trombocytopeni hos 18 (21 %).

Immunogenisitet

I de kliniske fase III-studiene (CS16 og APPROACH) testet 16 % og 33 % av de volanesorsen-behandlede pasientene positivt for antistoffer mot legemidlet i løpet av henholdsvis 6 måneders og 12 måneders behandling. Ingen evidens for en endret sikkerhetsprofil eller klinisk respons ble satt i sammenheng med forekomst av antistoffer mot legemidlet, dette er likevel basert på begrensede langtidsdata (se pkt. 4.4).

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Reaksjoner på injeksjonsstedet, definert som lokale hudreaksjoner på injeksjonsstedet som vedvarte mer enn 2 dager forekom hos 79 % av volanesorsen-behandlede pasienter i APPROACH-studien og 81 % av pasientene i den åpne forlengelsesstudien (CS7). Reaksjoner på injeksjonsstedet forekom hos 80 % av pasientene som ble behandlet med volanesorsen på tvers av begge studiene. Disse lokale reaksjonene var for det meste milde og besto typisk av 1 eller flere av følgende: erytem, smerte, kløe eller lokal hevelse. Reaksjoner på injeksjonsstedet forekom ikke ved alle injeksjoner og medførte seponering for 1 pasient i APPROACH-studien og 1 pasient i den åpne forlengelsesstudien (CS7).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det foreligger ingen klinisk erfaring med overdosering med dette legemidlet. I tilfelle av overdosering, bør pasientene observeres nøye og det bør gis støttende pleie etter behov. Symptomer på overdose forventes å være begrenset til generelle symptomer og reaksjoner på injeksjonsstedet.

Hemodialyse vil sannsynligvis ikke være nyttig ut fra at volanesorsen distribueres hurtig inn i cellene.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: lipidmodifiserende midler, andre lipidmodifiserende midler, ATC-kode: C10AX18

Virkningsmekanisme

Volanesorsen er et antisense-oligonukleotid som er utformet for å hemme dannelsen av apoC-III, et protein som er vist å regulere både triglyseridmetabolismen og clearance i leveren av kylomikroner og andre triglyseridrike lipoproteiner. Selektiv binding av volanesorsen til apoC-III messenger ribonukleinsyre (mRNA) innenfor det 3' ikke-translaterte området ved baseposisjon 489-508 forårsaker nedbrytningen av mRNA. Denne bindingen hindrer translasjon av proteinet apoC-III, og fjerner dermed en hemmer av triglyserid-clearance og aktiverer metabolisme via en LPL-uavhengig bane.

Farmakodynamiske effekter

Virkning av Waylivra på lipidparametre

I APPROACH-studien, fase- III-studien på pasienter med FCS, reduserte Waylivra nivåene av fastende triglyserider, totalt kolesterol, ikke-HDL kolesterol, apoC-III, apoB-48 samt kylomikron-triglyserid og økte LDL-C, HDL-C og apoB (se tabell 3).

Tabell 3: Gjennomsnittlig baseline og prosentvis endring av lipidparametre fra baseline til måned 3

| Lipidparameter (g/l for apoC-III, apoB, apoB-48; mmol/l for kolesterol, triglyserider) | Placebo (N = 33) | | Volanesorsen 285 mg (N = 33) | |
|--|------------------|---------------|------------------------------|---------------|
| | Baseline | %-vis endring | Baseline | %-vis endring |
| Triglyserider | 24,3 | +24 % | 25,6 | -72 % |
| Total kolesterol | 7,3 | +13 % | 7,6 | -39 % |
| LDL-C | 0,72 | +7 % | 0,73 | +139 % |
| HDL-C | 0,43 | +5 % | 0,44 | +45 % |
| Ikke-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 % |
| Kylomikron-triglyserider | 20 | +38 % | 22 | -77 % |

Hjerteelektrofysiologi

Ved en legemiddelkonsentrasjon som var 4,1 ganger høyere enn den største plasmakonsentrasjonen (C_{max}) etter den maksimale anbefalte dosen (285 mg subkutan injeksjon), forlenget ikke volanesorsen det pulskorrigerste QT (QTc)-intervallet.

Klinisk effekt og sikkerhet

APPROACH-studien hos pasienter med FCS

APPROACH-studien er en randomisert, dobbeltblind placebokontrollert klinisk multisenterstudie over 52 uker hos 66 pasienter med FCS, som evaluerte behandling med volanesorsen 285 mg administrert som subkutan injeksjon (33 behandlet med volanesorsen, 33 med placebo). De viktigste inklusjonskriteriene var diagnose med FCA (type 1 hyperlipoproteinemi) i kombinasjon med en historikk med kylomikronemi vist ved dokumentert melkeaktig serum eller dokumenterte fastende TG-målinger ≥ 880 mg/dl.

Diagnose på FCS krevet dokumentasjon på minst ett av følgende:

- a) Bekreftet homozygot, sammensatt heterozygot eller dobbel heterozygot for kjente tap-av-funksjon mutasjoner i type 1-forårsakende gener (som for eksempel LPL, APOC2, GPIHBP1 eller LMF1)
- b) Post-heparin plasma LPL-aktivitet på ≤ 20 % av normalverdien.

Pasienter som fikk Glybera i løpet av de siste 2 år før screening ble ekskludert fra studien

Nitten av de 33 pasientene i volanesorsengruppen gjennomførte 12 måneders studiebehandling. Tretten av disse pasientene hadde dosejustering/behandlingspause i løpet av studien. Blant de 13, hadde 5 en behandlingspause, 5 hadde en dosejustering og 3 hadde både en behandlingspause og dosejustering.

Gjennomsnittlig alder var 46 år (område 20-75 år; 5 pasienter ≥ 65 år); 45 % var menn; 80 % var hvite, 17 % var asiatiske mens 3 % var av annen etnisk bakgrunn. Gjennomsnittlig kroppsmasseindeks var 25 kg/m². Historikk med dokumentert akutt pankreatitt ble rapportert hos 76 % av pasientene og historikk med diabetes ble rapportert hos 15 % av pasientene; 21 % av pasientene hadde historikk med lipaemia retinalis og 23 % av pasientene hadde historikk med eruptive xantomer. Median alder ved diagnose var 27 år, med 23 % som ble vist å mangle en kjent FCS-genetisk mutasjon.

Ved inngang til studien sto 55 % av pasientene på lipidsenkende behandling (48 % på filtrater, 29 % på fiskeolje, 20 % på HMG-CoA reduktasehemmere), 27 % sto på smertestillende legemidler, 20 % gikk på antikoagulanter, mens 14 % sto på kosttilskudd. Lipidsenkende behandling i bakgrunnen forble på samme nivå gjennom studien. Det var ikke tillatt for pasientene å ta plasma-afereose de siste 4 ukene før screening eller i løpet av studien; 11 % av pasientene hadde tidligere fått genterapi for lipoproteinlipase-mangel (dvs. alipogene tiparvovec), i gjennomsnitt 8 år før oppstart i denne studien. Etter en 6 ukers kosthold-innkjøringsperiode var gjennomsnittlig triglyseridnivå ved baseline 2 209 mg/dl (25,0 mmol/l). Etterlevelse av kostholds krav og begrensning av alkoholinntak ble understreket gjennom regelmessig rådgivning i løpet av studien.

Waylivra førte til en statistisk signifikant reduksjon av triglyseridnivåene sammenlignet med placebo som det primære endepunkt, definert som prosentvis endring fra baseline til måned 3 i fastende triglyserider, i tillegg til lavere forekomst av pankreatitt over den 52-uker lange behandlingsperioden i en *post hoc*-analyse (Tabell 4).

Ved det primære endepunktet var behandlingsdifferensen mellom volanesorsen og placebo for gjennomsnittlige fastende triglyserider prosentvis endring på -94 % (95 % KI: -122 %, -67 %; $p < 0,0001$), med en reduksjon på -77 % fra baseline (95 % KI: -97, -56) hos pasienter som fikk volanesorsen og en økning på 18 % fra baseline (95 % KI: -4, 39) hos pasienter som fikk placebo (Tabell 4).

Tabell 4: Gjennomsnittlig endring fra baseline i fastende triglyserider i en fase III placebo-kontrollert studie hos pasienter med FCS ved måned 3 (APPROACH)

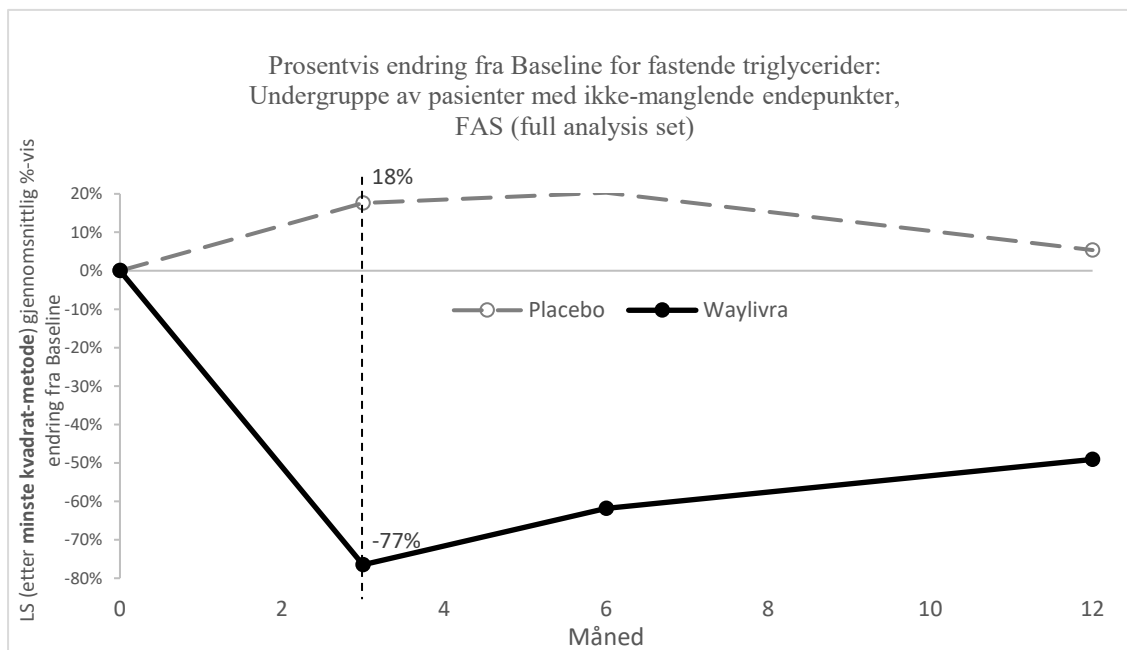
| | Placebo (N = 33) | Volanesorsen 285 mg (N = 33) | Relativ forskjell i endring vs. placebo |
|--|--|--|--|
| LS gjennomsnittlig endring (95 % KI) | +18 % (-4, 39) | -77 % (-97, -56) | -94 %* (-122, -67) |
| LS gjennomsnittlig absolutt endring (95 % KI) mg/dl eller mmol/l | +92 (-301, +486) mg/dl +1 (-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-verdi < 0,0001 (primært effektendepunkt)

Differanse = LS gjennomsnitt for [volanesorsen %-endring – placebo %-endring] (ANCOVA-modellen)

Start av reduksjonen var hurtig med en adskillelse fra placebo som kunne ses så tidlig som 4 uker og maksimum respons sett ved 12 uker, med klinisk og statistisk signifikant reduksjon av triglyserider som ble opprettholdt over 52 uker (figur 1). Gjennomsnittlig prosentvis endring av fastende triglyserider var signifikant forskjellig mellom volanesorsen- og placeboarmene ved 3, 6 og 12 måneder; volanesorsenarmen inkluderte pasienter som ikke fullførte dosering, men som kom tilbake til vurderinger i løpet av den 52 uker lange studien. Det var ingen signifikante forskjeller i behandlingseffekt over stratifiseringsfaktorene når det gjaldt forekomst eller fravær av samtidig administrasjon av omega-3 fettsyrer eller fibrater.

Figur 1: LS Gjennomsnittlig prosentvis endring i fastende triglyserider i en fase III-studie hos pasienter med FCS (APPROACH)



LS gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline for fastende triglyserider, basert på observerte data er vist.

Differanse = LS gjennomsnitt for [volanesorsen %-endring – placebo %-endring] (ANCOVA-modellen)

p-verdi fra ANCOVA-modellen < 0,0001 ved måned 3 (primært effektendepunkt), måned 6 og måned 12

Ytterligere effektresultater for endringer i triglyserider vises i tabell 5. De fleste pasientene som fikk volanesorsen opplevde klinisk signifikant reduksjon av triglyserider.

Tabell 5: Ytterligere resultater for endringer av triglyserider i APPROACH-studien (primært endepunkt ved måned 3)

| Parameter ved måned 3^a | Placebo (N = 31) | Volanesorsen 285 mg (N = 30) |
|--|-----------------------------|---|
| | | |

| | | |
|--|------|------|
| Prosentvis antall pasienter ^b med fastende triglyserider i plasma < 750 mg/dl (8,5 mmol/l)* | 10 % | 77 % |
| Prosentvis andel av pasienter ^c med ≥ 40 % reduksjon i fastende triglyserider** | 9 % | 88 % |

^a Endepunktet ved måned 3 ble definert som gjennomsnittet av fastende målinger for uke 12 (dag 78) og uke 13 (dag 85). Hvis besøk 1 manglet, ble det andre besøket brukt som endepunkt.

^b Nevneren for den prosentvise beregningen var det totale antall pasienter i FAS med fastende triglyserider ved baseline ≥ 750 mg/dl (eller 8,5 mmol/l) i hver behandlingsgruppe.

^c Nevneren for den prosentvise beregningen var det totale antall pasienter i hver behandlingsgruppe.

* p-verdi = 0,0001

**p-verdi < 0,0001

P-verdier fra en logistisk regresjonsmodell med behandling, forekomst av pankreatitt og forekomst av samtidig omega-3 fettsyrer og/eller fibrater som faktorer, samt logaritme-transformerte fastende triglyserider ved baseline som kovariat.

I APPROACH-studien var numerisk insidens av pankreatitt i pasienter som var behandlet med volanesorsen lavere sammenlignet med placebo (3 pasienter 4 hendelser blant 33 placebopasienter vs. 1 pasient 1 hendelse blant 33 volanesorsenpasienter).

En analyse av pasienter med en historikk med gjentakende pankreatitt-hendelser (≥ 2 hendelser i de siste 5 årene før studiens dag 1) viste signifikant reduksjon av pankreatittanfall blant volanesorsen-behandlede pasienter sammenlignet med placebo-pasienter (p = 0,0242). I volanesorsen-gruppen var det blant de 7 pasientene som hadde bekreftede pankreatittanfall i de siste 5 årene, ingen som opplevde pankreatittanfall i løpet av den 52 uker lange behandlingsperioden. I placebo-gruppen var det blant de 4 pasientene som hadde 17 bekreftede pankreatittanfall i de siste 5 årene, 3 pasienter som opplevde 4 pankreatittanfall i løpet av den 52 uker lange behandlingsperioden.

Åpen forlengelsesstudie hos pasienter med FCS

CS7 er en åpen, multisenter, forlengelsesstudie fase III som er utformet for å kunne evaluere sikkerhet og effekt av dosering og forlenget dosering med volanesorsen til pasienter med FCS. Alle inkluderte pasienter hadde enten deltatt i APPROACH-studien, i CS16-studien eller var nye FCS-pasienter som hadde fullført kvalifikasjonsvurdering før de fikk volanesorsen 285 mg en gang i uken eller redusert hyppighet av sikkerhets- eller tolerabilitetsgrunner som bestemt i deres indekseringsstudie. Til sammen 68 pasienter har vært behandlet i denne studien, inkludert 51 behandlingsnaive pasienter, 14 pasienter som hadde fått volanesorsen i studie CS6 og 3 pasienter som hadde fått volanesorsen i studie CS16. Femti pasienter hadde en behandlingspause og 45 hadde dosejustering og 41 hadde både en behandlingspause og dosejustering.

Data fra studie CS7 fremkommer i tabell 6. Prosentvis endring i fastende TG fra baseline i indekseringsstudien til den åpne måned 3 for volanesorsenpasienter i APPROACH og CS16 var henholdsvis -49,2 % og -64,9 %. Prosentvis endring i fastende TG fra baseline i indekseringsstudien til den åpne måned 6, måned 12 og måned 24 for volanesorsenpasienter i APPROACH var henholdsvis -54,8 % og -35,1 % og -50,2 %.

Tabell 6: Sammenheng av fastende triglyserider (gjennomsnitt (SD, SEM), mg/dl) over tid i CS7-studien (N=68)

| Tidspunkt | Behandlingsnaiv gruppe (baseline for åpen studie ^a , N = 51) | | | APPROACH-volanesorsen (baseline for Indekseringsstudien ^a , N = 14) | | | CS16-volanesorsen (baseline for indekseringsstudien ^a , N = 3) | | |
|-----------------------|---|-----------------------|---------------------------------|--|------------------------|---------------------------|--|------------------------|---------------------------------|
| | n | Observert verdi | % endring fra baseline | n | Observert verdi | % endring fra baseline | n | Observert verdi | % endring fra baseline |
| Baseline ^a | 51 | 2 341 (1 193, 167) | - | 14 | (1 228, 328) | - | 3 | 2 288 (1 524, 880) | - |
| Måned 3 | 47 | 804 (564, 82) | -59,8 (37,05,4) | 14 | 1 266 (812, 217) | -49,2 (34,8, 9,3) | 3 | 855 (651, 376) | -64,9 (9,1, 5,3) |
| Måned 6 | 49 | 1032 (695, 99) | -45,5 (42,9, 6,1) | 13 | 1 248 (927, 257) | -54,8 (23,8, 6,6) | 2 | 1215 (610, 352) | -43,0 (19,7, 11,4) |
| Måned 12 | 45 | 1332 (962, 143) | -36,3 (44,2, 6,6) | 12 | 1670 (1198, 346) | -35,1 (45,6, 13,2) | 3 | 1351 (929, 536) | -41,6 (36,3, 21,0) |
| Måned 15 | 34 | 1328 (976, 167) | -35,6 (48,1, 8,2) | 10 | 1886 (1219, 386) | -26,5 (57,4, 18,1) | 2 | 1422 (190, 135) | 3,4 (23,3, 16,5) |
| Måned 18 | 27 | 1367 (938, 181) | -37,5 (45,6, 8,8) | 7 | 1713 (1122, 424) | -38,4 (32,2, 12,2) | 2 | 1170 (843, 596) | -24,0 (31,9, 22,6) |
| Måned 24 | 21 | 1331 (873, 190) | -40,5 (47,4, 10,3) | 5 | 1826 (1743, 780) | -50,2 (32,2, 14,4) | 2 | 1198 (1177, 832) | -26,3 (56,0, 39,6) |

^a Baselineverdiene for den behandlingsnaive gruppen ble tatt fra den åpne studien CS7, og baseline for APPROACH-volanesorsen- og CS16-volanesorsen-gruppene ble tatt fra den respektive indekseringsstudien.

Eldre

Kliniske studier inkluderte 4 pasienter med FCS i alderen 65 år behandlet med volanesorsen i randomiserte kontrollerte studier (fase II-studien CS2, 1 pasient; APPROACH 3 pasienter), og 6 pasienter i alderen 65 år og over i den åpne forlengelsesstudien (CS7). Det ble ikke observert noen generelle forskjeller i sikkerhet eller effekt mellom disse pasientene og yngre pasienter, dataene er likevel begrenset i denne underpopulasjonen.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency - EMA) har utsatt forpliktelsen til å sende inn resultatene fra studier med volanesorsen i ett eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen i behandlingen av familiært kylomikronemi-syndrom (se pkt. 4.2 for ytterligere informasjon om pediatrik bruk).

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter subkutan injeksjon vil høyeste plasmakonsentrasjon av volanesorsen vanligvis oppnås etter 2 til 4 timer. Absolutt biotilgjengelighet av volanesorsen etter en enkel subkutan injeksjon er omtrent 80 % (høyst sannsynlig høyere fordi en AUC på 0 til 24 timer ble benyttet og volanesorsen har en halveringstid på > 2 uker).

Etter en dose på 285 mg en gang om uken til pasienter med FCS, vil det estimerte geometriske gjennomsnitt (koeffisienten av den prosentvise variasjon av det geometriske gjennomsnitt) steady-state C_{max} være 8,92 $\mu\text{g/ml}$ (35 %), AUC_{0-168h} vil være 136 $\mu\text{g}^*\text{t/ml}$ (38 %), og C_{trough} vil være 127 ng/ml (58 %) hos pasienter som fortsatt er negative for antilegemiddel-antistoff. Et alternativt doseregime på 285 mg volanesorsen hver annen uke gir en $C_{trough,ss}$ på omkring 58,0 ng/ml med C_{max} og AUC tilsvarende sammenlignet med et regime med dosering en gang om uken.

Distribusjon

Volanesorsen ble hurtig og omfattende distribuert til vev etter subkutan eller intravenøs administrasjon i alle arter som ble evaluert. Det estimerte steady-state distribusjonsvolumet (V_{ss}) hos pasienter med FCS er 330 l. Volanesorsen er sterkt bundet til humane plasmaproteiner (> 98 %) og bindingen er uavhengig av konsentrasjonen.

In vitro-studier viser at volanesorsen ikke er et substrat eller en hemmer av P-glykoprotein (P-gp), brystkreft resistensprotein (BCRP), organiske aniontransporterende polypeptider (OATP1B1, OATP1B3), gallsalt eksportpumpe (BSEP), organiske kationtransportører (OCT1, OCT2) eller organiske aniontransportører (OAT1, OAT3).

Biotransformasjon

Volanesorsen er ikke et substrat for CYP-metabolisme og metaboliseres i vev av endonukleaser slik at det dannes kortere oligonukleotider som deretter vil være substrater for videre metabolisering av eksonukleaser. Uendret volanesorsen er den dominerende sirkulerende komponenten.

In vitro-studier tyder på at volanesorsen ikke er en hemmer av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4 eller induserer av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

Eliminasjon

Eliminasjon omfatter både metabolisme i vev og utskillelse i urin. Gjenvinning i urin av morlegemidlet var begrenset hos mennesker, med < 3 % av den subkutan administrerte dosen gjenvunnet i løpet av 24 timer etter doseringen. Moderlegemidlet og 5- til 7-mer kjede-forkortede metabolitter sto for henholdsvis omtrent 26 % og 55 % av nukleotidene som ble gjenvunnet i urinen. Etter subkutan administrasjon er den terminale eliminasjonshalveringstiden omtrent 2 til 5 uker.

Hos dyr var eliminasjonen av volanesorsen langsom og forekom hovedsakelig via utskillelse via urin, noe som gjenspeiler rask plasma clearance, først og fremst til vev. Både volanesorsen og kortere oligonukleotidmetabolitter (hovedsakelig 7-mer metabolitter (generert enten fra 3'-slettinger eller 5'-slettinger)) ble påvist i urin hos mennesker.

Linearitet/ikke-linearitet

Enkel- og flerdose farmakokinetikk for volanesorsen hos friske frivillige og pasienter med hypertriglyseridemi har vist at C_{max} for volanesorsen er proporsjonal med dosen over et doseområde fra 100 til 400 mg og AUC er noe mer enn proporsjonal med dosen over samme doseområde. Steady-state ble nådd omkring 3 måneder etter oppstart av volanesorsen. Det ble observert akkumulering av C_{trough} (7 til 14 ganger) og liten eller ingen økning av C_{max} eller AUC etter ukentlig subkutan administrasjon over en dose på 200 til 400 mg. Noe akkumulering i AUC og C_{max} ble observert for en

dose på 50 til 100 mg. Siden administrert dose vil være 285 mg hver annen uke eller 142,5 mg hver uke forventes det liten økning i C_{max} eller AUC ved flere doseringer i en klinisk situasjon.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon

En populasjonsfarmakokinetisk analyse synes å tyde på at lett og moderat nedsatt nyrefunksjon ikke har noen klinisk relevant effekt på systemisk eksponering for volanesorsen. Ingen data er tilgjengelige for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til volanesorsen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke kjent.

Alder, kjønn, vekt og etnisitet

Basert på den populasjonsfarmakokinetiske analysen har ikke alder, kroppsvekt, kjønn eller etnisitet noen klinisk relevante effekter på eksponering for volanesorsen. Det foreligger begrensede data for individer > 75 års alder.

Dannelse av antistoffer mot volanesorsen som kan påvirke farmakokinetikken

Dannelse av bindende antistoffer mot volanesorsen syntes å øke den totale C_{trough} 2 til 19 ganger.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data viser ingen spesiell fare for mennesker på basis av konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Det ble observert dose- og tidsavhengige reduksjoner i blodplattetall ved studier av gjentatt dosering hos *Cynomolgus*-aper. Reduksjonen var gradvis, selvberende og minket ikke til nivåer som ga bivirkninger. Hos enkelte aper ble det notert alvorlig trombocytopeni i 9-månedersstudien av legemiddelbehandlede grupper ved klinisk relevant eksponering, og det er også observert i kliniske studier. Reduksjonen i blodplattetallet var ikke akutt og sank til under 50 000 celler/mikrol. Blodplattetallene ble gjenopprettet etter at behandlingen ble stanset, men sank igjen til under 50 000 celler/mikrol etter at behandlingen ble gjenopptatt hos noen aper. Reduserte blodplattetall ble også observert i studier av gjentatt dosering på gnagere. Virkningsmekanisme for den observerte trombocytopenien er for tiden ikke kjent.

I ikke-kliniske studier var nivåene av volanesorsen i melk svært lave hos diegivende mus. Konsentrasjonene i melk hos mus var lavere enn én 800-del sammenlignet med effektiv vevskonsentrasjon i morleveren. På grunn av lav oral biotilgjengelighet av volanesorsen, vurderes det som usannsynlig at disse lave konsentrasjonene i melk ville resulterte i systemisk eksponering på grunn av diegiving (se pkt. 4.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumhydroksid (for justering av pH)
Saltsyre (for justering av pH)
Vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

5 år.

Dette legemidlet kan tas ut av kjøleskapet og oppbevares i originalemballasjen ved romtemperatur (under 30 °C) i opptil 6 uker. I denne seksukersperioden kan det oppbevares etter behov i kjøleskap eller ved romtemperatur (opptil 30 °C). Dette legemidlet må kastes umiddelbart hvis det ikke brukes i løpet av de første 6 ukene etter at det er tatt ut av kjøleskapet.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylt sprøyte til engangsbruk av type I-glass med silikonisert propp i klorbutylgummi og fast kanyle med skjold, fylt slik at det skal avgi 1,5 ml oppløsning

Pakninger med én ferdigfylt sprøyte eller flerpakninger som inneholder 4 (4 pakninger med 1) ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dette legemidlet må inspiseres visuelt før administrasjon. Oppløsningen skal være klar og fargeløs til gulaktig. Hvis oppløsningen er grumsete eller inneholder synlige partikler, skal innholdet ikke injiseres og legemidlet må leveres tilbake til apoteket.

Hver ferdigfylte sprøyte skal brukes kun én gang og deretter plasseres i en beholder for skarpe gjenstander til avhending i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i samsvar med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1360/001

EU/1/19/1360/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03 mai 2019

Dato for siste fornyelse: 4. februar 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SÆRLIGE FORPLIKTELSER TIL Å GJENNOMFØRE TILTAK ETTER MARKEDSFØRINGEN FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt (se Vedlegg I: Preparatomtalen, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- På forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- Når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

• Ytterligere tiltak for å minimalisere risiko

Før Waylivra lanseres i hver medlemsstat, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen komme til enighet om innhold og format for opplæringsmaterieell, deriblant kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og eventuelle andre deler av programmet med de nasjonale legemiddelmyndighetene.

Formålet med programmet er å gi informasjon om risiko for trombocytopeni og blødning; gi råd om overvåkning av blodplattetall og å gi informasjon om algoritmen for tilpasning av dosehyppighet.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal påse at, i hver medlemsstat hvor Waylivra markedsføres, alt autorisert helsepersonell, pasienter og omsorgspersoner som forventes å kunne forskrive, administrere og bruke Waylivra har tilgang til/blir gitt følgende opplæringspakke:

- Opplæringsmateriale for leger
- Informasjonspakke for pasienter

- **Opplæringsmaterialet for leger** bør inneholde:
 - o Preparatomtalen
 - o Veileder for autorisert helsepersonell
- **Veilederen for autorisert helsepersonell** skal inneholde følge nøkkelementer:
 - Relevant informasjon om trombocytopeni og alvorlig blødning
 - o Informasjon om populasjon som har høyere risiko for trombocytopeni og blødning (f. eks. de med lavere vekt enn 70 kg) og pasienter som Waylivra er kontraindisert for (dvs. pasienter med kronisk eller uforklart trombocytopeni).
 - o Anbefalinger om overvåking av blodplattetall, deriblant anbefalinger om tilpasning av dosering, både før og under behandlingen.
 - o At pasientene bør gjøres oppmerksomme på muligheten av trombocytopeni og å oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart ved tegn til blødning. Pasientene må minnes om å lese pasientbladet og veilederen for pasienter/omsorgspersoner.
 - o Behandlingsvarighet dekket av hver resept bør være i samsvar med og oppmuntre til etterlevelse av doserings- og overvåkingsfrekvensen til volanesorsenbehandlingen.
 - o Informasjon om Registeret for FCS-sykdommen og ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring (PASS) og viktigheten av å bidra til disse studiene.
- **Informasjonspakken for pasienter** bør inneholde:
 - o Pasientinformasjonsbladet
 - o Veileder for pasienter/omsorgspersoner
- **Veilederen for pasienter/omsorgspersoner** skal inneholde følgende nøkkelementer:
 - o Relevant informasjon om trombocytopeni og alvorlig blødning
 - o Viktigheten av å overvåke blodplattetallet
 - o Eventuelt behov for dosejusteringer eller behandlingspauser på basis av testresultater for blodplattetallet
 - o Behov for å være oppmerksom på og årvåken overfor tegn på trombocytopeni og viktigheten av å oppsøke helsepersonell umiddelbart
 - o Informasjon om Registeret for FCS-sykdom og PASS-studien samt oppmuntring til å delta i disse studiene.
 - o Rapportering av eventuelle bivirkninger til helsepersonell

E. SÆRLIGE FORPLIKTELSER TIL Å GJENNOMFØRE TILTAK ETTER MARKEDSFØRINGEN FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

| Beskrivelse | Tidsfrist |
|--|-----------|
| Ikke-intervensjons-PASS: Søkeren bør gjennomføre og sende inn resultatene av studie basert på registeret for å evaluere sikkerhet for Waylivra når det gjelder trombocytopeni og blødning (deriblant forekomstrate, alvorlighetsgrad og utfall) hos FCS-pasienter i følge doseanbefalingen og dosealgoritmen og undersøke etterlevelse av kravene til overvåking av blodplattetall og dosejusteringer. | Q3 2026 |

| | |
|---|--|
| Søkeren skal sikre langtidsoppfølging av pasientene i registeret. | |
|---|--|

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG – ENKELTPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Waylivra 285 mg injeksjonsvæske, oppløsning
volanesorsen

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 200 mg volanesorsennatrium tilsvarende 190 mg volanesorsen.
Hver ferdigfylte sprøyte til engangsbruk inneholder 285 mg volanesorsen i 1,5 ml oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Vann til injeksjonsvæsker, saltsyre og natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 ferdigfylt sprøyte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses. Kan oppbevares ved romtemperatur i opptil 6 uker.
Dato for første gang det tas ut av kjøleskap:

Oppbevar sprøyten i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORISERING FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Waylivra

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG – FLERPAKNING MED BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Waylivra 285 mg injeksjonsvæske, oppløsning
volanesorsen

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 200 mg volanesorsennatrium tilsvarende 190 mg volanesorsen.
Hver ferdigfylte sprøyte til engangsbruk inneholder 285 mg volanesorsen i 1,5 ml oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Vann til injeksjonsvæsker, saltsyre og natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
Flerpakning: 4 (4 pakninger med 1 i hver) ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses. Kan oppbevares ved romtemperatur i opptil 6 uker.
Oppbevar sprøyten i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Waylivra

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

INNERKARTONG – FLERPAKNING UTEN BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Waylivra 285 mg injeksjonsvæske, oppløsning
volanesorsen

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 200 mg volanesorsennatrium tilsvarende 190 mg volanesorsen.
Hver ferdigfylte sprøyte til engangsbruk inneholder 285 mg volanesorsen i 1,5 ml oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Vann til injeksjonsvæsker, saltsyre og natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 ferdigfylt sprøyte. Komponent av flerpakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses. Kan oppbevares ved romtemperatur i opptil 6 uker.
Dato for første gang det tas ut av kjøleskap:

Oppbevar sprøyten i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Waylivra

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Waylivra 285 mg injeksjonsvæske
volanesorsen
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1,5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Waylivra 285 mg injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte volanesorsen

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Waylivra er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Waylivra
3. Hvordan du bruker Waylivra
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Waylivra
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Waylivra er og hva det brukes mot

Waylivra inneholder virkestoffet volanesorsen, som bidrar til å behandle en tilstand som kalles familiært kylomikronemisyndrom (FCS). FCS er en genetisk sykdom som forårsaker unormalt høye nivåer av fettstoffer som kalles triglyserider i blodet. Dette kan føre til betennelse i bukspyttkjertelen, noe som kan gi sterke smerter. Sammen med et kontrollert kosthold med lite fett, bidrar Waylivra til å senke nivået av triglyserider i blodet hos deg.

Waylivra kan gis etter at du allerede har fått andre legemidler som brukes til å senke nivået av triglyserider i blodet uten at de har hatt særlig effekt.

Du vil bare få Waylivra hvis det er bekreftet ved genetisk testing at du har FCS og at risikoen for betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) er vurdert til å være svært høy.

Du bør fortsette med et kosthold med svært lite fett slik legen din har forskrevet under behandlingen med Waylivra.

Dette legemidlet er beregnet for pasienter fra 18 års alder og oppover.

2. Hva du må vite før du bruker Waylivra

Bruk ikke Waylivra:

- dersom du er allergisk overfor volanesorsen eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en tilstand som kalles trombocytopeni, som betyr at du har et svært lavt antall blodplater i blodet ditt (mindre enn $140 \times 10^9/l$). Du kan merke dette hvis du får en skade som forårsaker blødning og det tar lang tid før denne stanser (mer enn 5-6 minutter for et skrubbsår i huden). Legen din vil teste deg med henblikk på dette før behandling med dette legemidlet

påbegynnes. Det kan hende du ikke vet at du har denne tilstanden før dette tidspunktet eller hva som kan ha forårsaket det.

Hvis noe av det ovenstående gjelder deg eller du ikke er sikker på dette, kan du snakke med legen din, sykepleier eller apotek før du begynner å bruke Waylivra.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen din, apotek eller sykepleier før du bruker Waylivra hvis du har eller har hatt noen av følgende medisinske problemer:

- Svært høye nivåer av triglyserider som ikke skyldes FCS.
- Lavt antall av blodplater, en type celler i blodet som klumper seg sammen for å bidra til å få blodet til å levre seg (trombocytopeni); legen din vil ta en blodprøve før du begynner å bruke dette legemidlet for å kontrollere antallet blodplater i blodet ditt.
- Noen lever- eller nyreproblemer.

Blodprøver

Legen din vil ta en blodprøve før du begynner med dette legemidlet for å kontrollere antallet blodplater og deretter regelmessig etter at du har begynt med Waylivra for å kontrollere blodplatenivået.

Du bør kontakte legen din umiddelbart hvis du ser tegn til lave nivåer av blodplater, som for eksempel uvanlig eller forlenget blødning, røde flekker som kommer til syne på huden (kalt petekkier), uforklarlige blåmerker, blødning som ikke gir seg eller neseblod eller hvis du får stiv nakke eller alvorlig hodepine.

Legen din kan også ta en blodprøve hver tredje måned for å se etter tegn til skade på leveren. Du bør oppsøke legen umiddelbart hvis du har tegn til leverskade, som for eksempel gul hud og gulfarge i øynene, smerter eller hevelse i magen, kvalmefølelse, forvirring eller en generell uvelhetsfølelse.

Om nødvendig kan legen din forandre hvor ofte du skal ta dette legemidlet eller stoppe bruken av det i en periode. Det kan bli nødvendig å rådføre seg med en lege som er spesialist på blodsykdommer for å fastslå om du skal fortsette med Waylivra eller ikke.

Urinprøver

Legen din kan ta en urinprøve og/eller blodprøve hver tredje måned for å se etter tegn til skade på nyrene. Du bør oppsøke legen din umiddelbart hvis du ser tegn til nyreskade, som for eksempel hevelse i ankene, beina og føttene, mindre mengder urin enn vanlig, kortpustethet, kvalmefølelse eller en følelse av å være svært trett eller døsig.

Kosthold

Før du begynner å ta dette legemidlet, bør du stå på et kosthold som er utformet for å hjelpe deg med å holde nivået av triglyserider i blodet lavt.

Det er viktig at du opprettholder et slikt triglyseridsenkende kosthold mens du bruker Waylivra.

Barn og ungdom

Ikke bruk Waylivra hvis du er under 18 år gammel. Waylivra har ikke vært undersøkt hos pasienter under 18 år.

Andre legemidler og Waylivra

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er viktig å fortelle det til legen din hvis du allerede er under behandling med noe av det følgende:

- Legemidler som skal forhindre koagulering av blodet; f.eks. acetylsalisylsyre (ASA), dipyridamol eller warfarin.

- Andre legemidler som kan endre hvordan blodet ditt leverer seg, deriblant ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler som ibuprofen, legemidler som brukes for å forhindre hjerteinfarkt eller slag, som klopidogrel, tikagrelor og prasugrel, antibiotika som penicillin, legemidler som ranitidin (brukes for å redusere magesyre) og kinin (brukes til behandling av malaria).
- Legemidler som kan forårsake problemer med leveren, som paracetamol.

Waylivra med alkohol

Effekten av Waylivra brukt sammen med alkohol er ikke kjent. Du bør unngå å drikke alkohol når du er under behandling med dette legemidlet på grunn av risiko for leverproblemer.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Det er å foretrekke å unngå å bruke Waylivra under graviditet.

Det er ikke kjent om Waylivra går over i morsmelken. Det anbefales at du diskuterer amming med legen din for å finne ut hva som er best for deg og barnet ditt.

Kjøring og bruk av maskiner

Waylivra vil sannsynligvis ikke påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som 'natriumfritt'.

3. Hvordan du bruker Waylivra

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Før du får dette legemidlet vil andre mulige årsaker til høye nivåer av triglyserider, som for eksempel diabetes eller problemer med skjoldbruskkjertelen, være utelukket av legen din.

Legen din vil fortelle deg hvor ofte du skal ta dette legemidlet. De kan endre hvor ofte du skal ta det, eller kan stanse behandlingen i en periode eller permanent, avhengig av resultatene av blod- og urinprøvene eller om det har forekommet bivirkninger.

Du eller din nærmeste omsorgsperson vil få opplæring i hvordan Waylivra skal brukes i henhold til anvisningene i dette pakningsvedlegget. Waylivra skal injiseres under huden (subkutan eller "s.c." administrasjon) på den måten som legen, sykepleieren eller farmasøyten har vist deg, og du må passe på at du injiserer all væsken som er i sprøyten. Hver ferdigfylte sprøyte til engangsbruk med dette legemidlet gir en dose på 285 mg i 1,5 ml.

Før du bruker dette legemidlet er det viktig at du leser, forstår og nøye følger bruksanvisningen.

Bruksanvisningen finner du bakerst i dette pakningsvedlegget.

Dersom du tar for mye av Waylivra

Hvis du injiserer for mye Waylivra, må du ta kontakt med legen din eller apotek eller oppsøke legevakten umiddelbart, selv om du ikke har symptomer.

Dersom du har glemt å ta Waylivra

Hvis du har glemt en dose, skal du ta kontakt med legen din for å spørre når du skal ta neste dose. Hvis du glemmer en dose og du husker det innen 48 timer, skal du gi den glemte dosen så fort som mulig.

Hvis du ikke husker det innen 48 timer, skal du hoppe over den glemte dosen og gi den neste planlagte injeksjonen. Det skal ikke injiseres mer enn én dose i løpet av 2 dager.

Dersom du avbryter behandling med Waylivra

Ikke stans bruken av Waylivra med mindre du har diskutert å stanse legemidlet ditt med legen din.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du får noen av de følgende bivirkningene, skal du umiddelbart ta kontakt med legen din:

Symptomer som kan tyde på lave antall blodplater i blodet ditt (blodplatene er viktige for levering av blodet). Du bør kontakte legen din umiddelbart hvis du ser tegn til lave nivåer av blodplater, som for eksempel uvanlig eller forlenget blødning, røde flekker som kommer til syne på huden (kalt petekkier), uforklarlige blåmerker, blødning som ikke gir seg, eller neseblod, eller hvis du får stiv nakke eller en alvorlig hodepine.

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Reaksjoner på injeksjonsstedet (utslett, smerte, rødme eller varme, tørrhet, hevelse, prikking, hardt vev, elveblest, blemmedannelse, kvisedannelse, blåmerke, blødning, blekhet, endring i fargetone eller en rennende følelse på injeksjonsstedet). Du kan redusere sannsynligheten for reaksjoner på injeksjonsstedet hvis du venter på at Waylivra når romtemperatur før du injiserer, og ved å legge is på injeksjonsstedet etter injeksjonen.
- Hodepine
- Muskelsmerter
- Frysninger

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Blodprøver som viser uvanlig høye nivåer av hvite blodceller i blodet ditt.
- Blodprøver som viser uvanlig lave nivåer av hvite blodceller i blodet ditt (også kalt lymfopeni)
- Lett eller kraftig blåmerkedannelse, eller blåmerkedannelse uten åpenbar grunn.
- Blødning under huden som ser ut som et utslett, blødning fra tannkjøttet eller munnen, blod i urinen, blod i avføringen, neseblod eller uvanlig sterk menstruasjonsblødning
- En allergisk reaksjon, hvis symptomer omfatter hudutslett, leddstivhet eller feber.
- Blod eller proteiner i urinen
- Endringer i resultatene av enkelte blodprøver, deriblant:
 - o Økning i nivået av enkelte av bestanddelene i blodet: kreatinin, urea, transaminaser, leverenzymmer
 - o økning av koagulasjonstiden for blodet
 - o fall i nivåene av hemoglobin i blodet
 - o fall i hastigheten som blodet passerer gjennom nyrene med
- Diabetes, med symptomer som omfatter økt tørste, hyppig vannlatingstrang (særlig om natten), ekstrem sult, alvorlig tretthet og uforklarlig vekttap
- Søvnvansker
- Nummenhet, prikking eller stikking, svakhetsfølelse eller besvimelse, svimmelhet eller skjjelving
- Synsforstyrrelser, som lysglimt eller kort, forbigående blindhet på ett øye, blødning under øyeoverflaten, eller tåkesyn

- Høyt blodtrykk
- Hetetokter, økt svetting, nattesvette, følelse av sterk varme, smerter, influensalignende sykdom eller en generell følelse av uvelhet
- Hoste, pustevansker, tett nese, hevelse i halsen, hvesende pust
- Kvalmefølelse, tørr munn, diaré, hevelse i nakke, ansikt eller tannkjøtt, magesmerter eller hevelse, forstoppelse
- Rødme i huden, utslett, kviser, arrdannelse eller fortykkelse av huden, eller kløe i huden som kalles elveblest (urtikaria)
- Smerter i hender eller føtter, smerter i de store leddene i armer og bein, inkludert albuer, håndledd, knær og ankler, andre smerter eller stivhet i ledd, rygg smerter, smerter i kjevene, muskelspasmer eller andre kroppssmerter
- Alvorlig tretthet (utmattelse, fatigue), svakhet eller manglende energi, væskeansamling, bryst smerter som ikke er relatert til hjertet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Waylivra

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og sprøytetiketten etter 'Utløpsdato/EXP'. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Waylivra kan oppbevares ved romtemperatur (opptil 30 °C) i originalkartongen i opptil 6 uker etter at det er tatt ut av kjøleskapet. I løpet av denne tiden kan legemidlet oppbevares enten ved romtemperatur eller settes tilbake i kjøleskapet, etter behov. Noter datoen da du først tok pakningen ut av kjøleskapet, på ytterkartongen på det feltet som er angitt. Hvis du ikke bruker det i løpet av 6 uker etter at det første gang er tatt ut av kjøleskapet, skal legemidlet kastes. Hvis utløpsdatoen på sprøytetiketten er overskredet i løpet av de 6 ukene ved romtemperatur, skal du ikke bruke sprøyten, men kaste den.

Ikke bruk dette legemidlet hvis oppløsningen er grumsete eller inneholder partikler; den skal være klar og fargeløs til lett gulaktig.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Waylivra

Virkestoff er volanesorsen. Hver ml inneholder 200 mg volanesorsennatrium tilsvarende 190 mg volanesorsen. Hver ferdigfylte sprøyte til engangsbruk inneholder 285 mg volanesorsen i 1,5 ml oppløsning.

Andre innholdsstoffer er vann til injeksjonsvæsker, natriumhydroksid og saltsyre (for å justere syrenivået, se avsnitt 2 under 'Natrium').

Hvordan Waylivra ser ut og innholdet i pakningen

Waylivra er klar, fargeløs til blek gul oppløsning i en ferdigfylt engangssprøyte med kanyle og kanylehette leveres i en kartong. Den er fylt opp slik at den avgir 1,5 ml oppløsning ved fullstendig inntrykking av stampelet i sprøyten.

Det er tilgjengelig som enten en kartong som inneholder 1 ferdigfylt sprøyte, eller som en flerpakning med 4 (4 pakninger med 1-pakningskartonger) ferdigfylte sprøyter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

Andre informasjonskilder

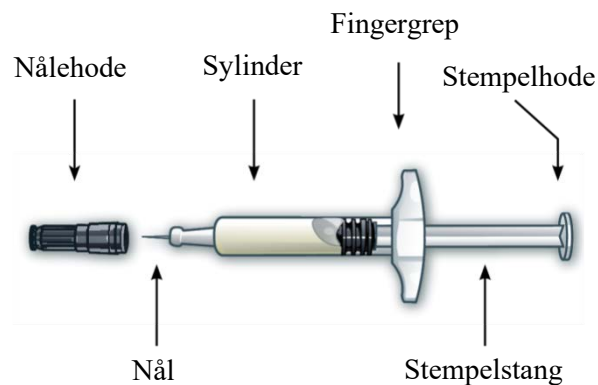
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

Bruksanvisning

Waylivra er en injeksjon som gis under huden med en ferdigfylt sprøyte til engangsbruk.

Ikke bruk Waylivra før du helt forstår prosedyren som er beskrevet nedenfor. Hvis du har spørsmål om hvordan Waylivra skal brukes, kan du ta kontakt med legen din eller en farmasøyt.

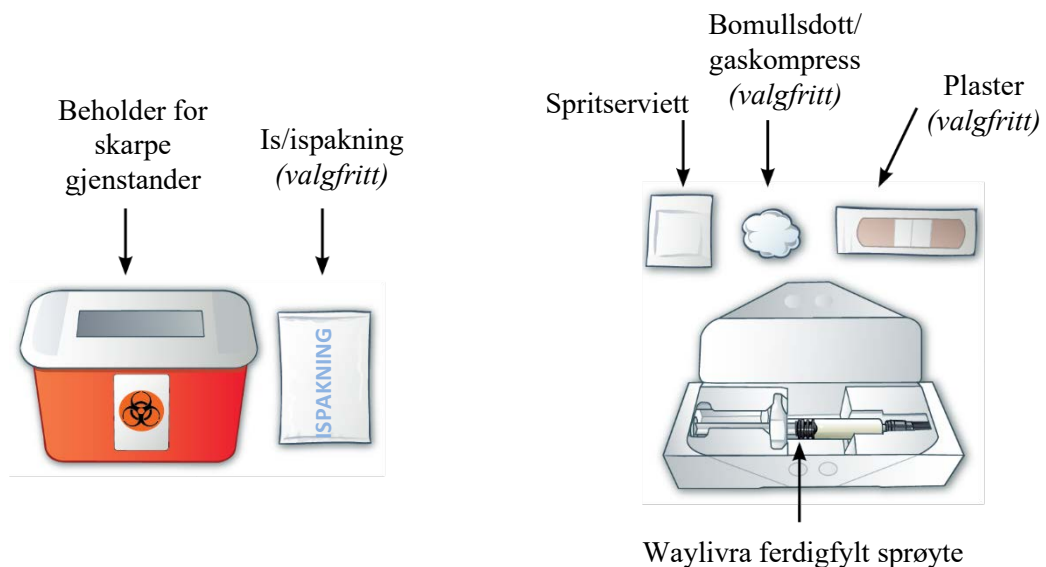
Komponentene til den ferdigfylte sprøyten



Slik gjør du deg klar til å injisere

1. Vask hendene og samle sammen tilbehøret

Vask hendene grundig med såpe (i minst 3 minutter) og tørk dem godt. Legg følgende saker på ren, flat overflate i et godt opplyst område (figur A).



Figur A

2. La injeksjonen nå romtemperatur

Hvis sprøyten var i kjøleskap, skal den ferdigfylte sprøyte nå romtemperatur ved at den tas ut av

kjøleskapet minst 30 minutter før injeksjonen skal settes.

Injeksjon av en kald væske kan gi reaksjoner på injeksjonsstedet som smerte, rødme eller hevelse.

Sprøyten **skal ikke** varmes opp på noen annen måte, som for eksempel med mikrobølgeovn eller med varmt vann.



Figur B

3. Sjekk utløpsdatoen

Sjekk utløpsdatoen på kartongen.

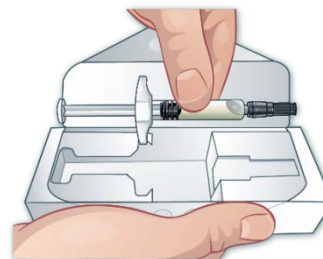
Utløpsdatoen på pakningen refererer til holdbarheten til legemidlet ved oppbevaring i kjøleskap.

Datoen da du først tok pakningen ut av kjøleskapet skal noteres på ytterkartongen på det feltet som er angitt.

Waylivra **skal ikke** brukes hvis utløpsdatoen er overskredet eller dersom det har vært oppbevart i mer enn 6 uker ved romtemperatur. Ta kontakt med legen din eller apoteket for å få en ny forsyning.

4. Ta ut sprøyten og inspiser legemidlet.

Åpne kartongen og ta ut sprøyten ved å ta tak i sprøytesylindere og trekke den rett opp (figur C).

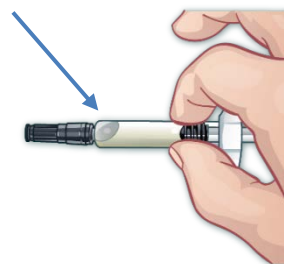


Figur C

Se på væsken i sprøyten. Legemidlet bør være klart eller lett gulaktig på farge. Det er normalt å se en stor luftboble (figur D).

Ikke forsøk å fjerne luftboblen før du setter injeksjonen. Det er ikke farlig å injisere løsningen med luftboblen.

Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten hvis væsken er grumsete eller har frittflytende partikler.



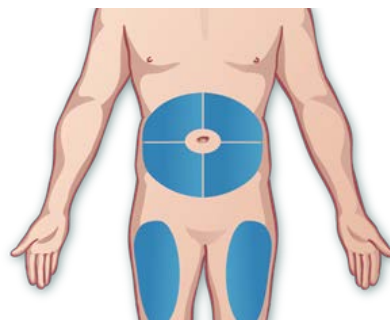
Figur D

5. Velg stedet hvor injeksjonen skal settes

Hvis du gjør injeksjonen selv:

Magen – Område på magen som vist, bortsett fra 5 cm rundt navlen.

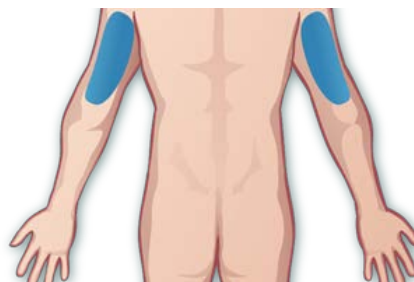
Lårene – Foran, det midtre området som vist (figur E).



Figur E

Hvis du gir injeksjonen til noen andre i egenskap av omsorgsperson, i tillegg til de nevnte stedene:

Armene – Baksiden av det øvre området som vist (figur F).



Figur F

For alle injeksjoner gjelder:

Bytt mellom injeksjonsområder ved hver injeksjon.

Unngå å injisere rundt midjen hvor klærne dine kan gni eller presse mot det injiserte området.

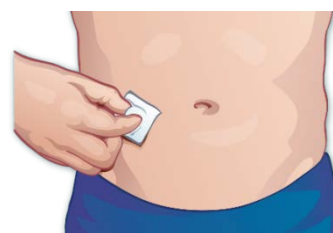
Legemidlet **skal ikke** injiseres i tatoveringer, føflekker, arr, fødselsmerker, blåmerker, utslett eller områder hvor huden er øm, rød, hard, skadet, brent eller betent.

Snakk med helsepersonellet hvis du er usikker på hvor du skal sette injeksjonen.

Injisering

6. Forbered injeksjonsstedet

Rens det utvalgte injeksjonsstedet med en spritserviett. (figur G).



Figur G

7. Ta av nålehetten

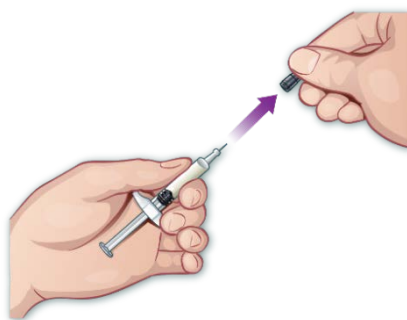
Ta av nålehetten ved å ta tak i sprøytesylindren med nålen rettet vekk fra deg og trekk nålehetten rett av (figur H).

Det kan hende du kan se en væskedråpe ved spissen av nålen. Dette er normalt.

Ikke hold fast i stempelstangen eller stempelhodet mens du fjerner nåleheten.

Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten hvis nålen ser ut til å være skadet.

Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten hvis den har falt ned uten nålehet.



Figur H

8. Klyp sammen huden

Bruk den ledige hånden til å klype huden forsiktig sammen rundt injeksjonsstedet (figur I).



Figur I

9. Slik stikkes nålen inn

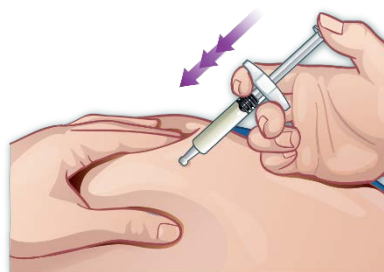
Stikk nålen inn på injeksjonsstedet med en rask, fast bevegelse uten å berøre stempelhodet. Nålen skal settes inn med en vinkel på 45 grader til hudoverflaten (figur J).



Figur J

10. Injisering av Waylivra

Væsken injiseres ved at sprøyten holdes med tommelen på stempelet, og at du **skyver stempelet langsomt** nedover så langt som det går, inntil sprøyten er helt tom (figur K og L).



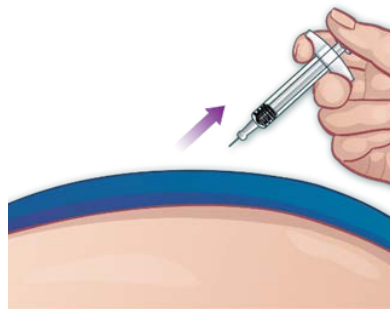
Figur K



Figur L

11. Slik tas nålen ut igjen

Ta nålen ut fra injeksjonsstedet ved å trekke den ut i samme vinkel som den ble satt inn (figur M).



Figur M

Etter injeksjonen

12. Den brukte sprøyten kastes i en beholder for skarpe gjenstander

Umiddelbart etter bruk skal den brukte sprøyten kastes etter anvisning fra helsepersonellet, vanligvis i en beholder for skarpe gjenstander (figur N) i henhold til disse anvisningene.

Nålehetten kastes etter at injeksjonen er satt.

Hetten **skal ikke** settes på sprøyten igjen.

Hvis du ikke har en beholder for avhending av skarpe gjenstander, kan du bruke en husholdningsbeholder som:

- er laget av kraftig plast,
- kan lukkes med et tettsittende lokk som ikke kan gjennombores, slik at skarpe gjenstander ikke kan komme ut,
- kan stå rett opp og ned, og være stabil under bruk,
- kan motstå lekkasjer,
- er merket på en egnet måte slik at det advares mot farlig avfall inne i beholderen.



Figur N

Når beholderen for avhending av skarpe gjenstander nesten er full, må du følge lokale retningslinjer for riktig avhending av beholderen for skarpe gjenstander. Det kan være spesielle lokale lover som gjelder hvordan du kaster brukte nåler og sprøyter. Spør på apoteket eller gå inn på nettstedet til de

lokale helsemyndighetene (hvis tilgjengelig) for å finne informasjon om hvordan du avhender skarpe gjenstander i ditt område.

Beholderen for skarpe gjenstander som du har brukt **skal ikke** kastes sammen med vanlig husholdningsavfall.

Beholderen du bruker til skarpe gjenstander **skal ikke** gjenvinnes.

Beholderen for skarpe gjenstander skal alltid oppbevares utilgjengelig for barn og kjæledyr.

13. Slik behandles injeksjonsstedet

Hvis du ser det er blod der hvor du har satt injeksjonen, kan du trykke lett mot stedet med en steril bomullsdott eller gasbind eller forbindelse ved behov (figur O).

Ikke gni på injeksjonsstedet etter at injeksjonen er satt.



Figur O

Du kan også legge is på injeksjonsstedet for å redusere smerte, rødhet eller ubehag (figur P).



Figur P

Oppbevaring

Informasjon om oppbevaring

Når du først får Waylivra, skal de ferdigfylte sprøytene oppbevares i emballasjen i kjøleskapet (2 °C–8 °C).

Waylivra kan oppbevares ved romtemperatur (8 °C–30 °C), i ytterkartongen for å beskytte den mot lys, i opptil 6 uker. I løpet av denne 6-ukersperioden kan legemidlet oppbevares enten ved romtemperatur eller settes tilbake i kjøleskapet.

Den ferdigfylte sprøyten med Waylivra **skal ikke** fryses.

Skal ikke tas ut av pakningen og nåleheten skal ikke tas av før du er klar til å sette injeksjonen.

Dette legemidlet må kastes umiddelbart hvis det ikke brukes i løpet av 6 uker etter første gang det er tatt ut av kjøleskapet. Se på den datoen som er notert på kartongen for å være sikker.