

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Waylivra 285 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 200 mg wolanesorsenu sodowego, co odpowiada 190 mg wolanesorsenu.

Każda jednorazowa ampułko-strzykawka zawiera 285 mg wolanesorsenu w 1,5 ml roztworu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Przejrzysty roztwór, w kolorze od bezbarwnego do jasnożółtego o pH ok. 8,0 i osmolalności 363-485 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Waylivra jest wskazany do stosowania jako uzupełnienie diety u dorosłych z genetycznie potwierdzonym rodzinnym zespołem chylomikronemii (ang. familial chylomicronemia syndrome, FCS), u których istnieje wysokie ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki oraz u których odpowiedź na leczenie dietetyczne i terapię obniżającą stężenie trójglicerydów jest niewystarczająca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie produktem leczniczym powinno się rozpocząć i odbywać pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie doświadczenie w leczeniu pacjentów z FCS. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Waylivra należy wykluczyć lub odpowiednio leczyć wtórne przyczyny hipertrójglicerydemii (np. niekontrolowana cukrzyca, niedoczynność tarczycy).

Zalecana dawka początkowa wynosi 285 mg (1,5 ml) w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na tydzień przez 3 miesiące. Po 3 miesiącach częstość przyjmowania dawek należy zmniejszyć do 285 mg raz na dwa tygodnie.

Leczenie należy jednak przerwać u pacjentów z poziomem trójglicerydów w surowicy obniżonym o <25% lub u których poziom trójglicerydów w surowicy po 3 miesiącach leczenia wolanesorsenem w dawce 285 mg raz na tydzień nie spada poniżej 22,6 mmol/l.

Po 6 miesiącach leczenia wolanesorsenem należy rozważyć zwiększenie częstości dawkowania do 285 mg raz na tydzień, jeśli odpowiedź na leczenie w zakresie obniżenia stężenia trójglicerydów jest niewystarczająca w ocenie nadzorującego i doświadczonego w tym zakresie specjalisty oraz pod

warunkiem, że liczba płytek krwi utrzymuje się w normie. Pacjentom należy ponownie zmniejszyć dawkę do 285 mg raz na dwa tygodnie, jeśli większa dawka, tj. 285 mg przyjmowana raz na tydzień, po 9 miesiącach nie przyniesie znaczącego dodatkowego obniżenia poziomu trójglicerydów.

Pacjentów należy poinstruować, aby wstrzyknięcia produktu leczniczego wykonywali w tym samym dniu tygodnia, zgodnie z częstością podawania ustaloną przez lekarza.

Jeśli została pominięta dawka i zauważono to w ciągu 48 godzin, pacjent powinien jak najszybciej wstrzyknąć pominiętą dawkę. Jeśli upłynęło więcej niż 48 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki i przyjąć kolejną dawkę zgodnie z ustalonym schematem dawkowania.

Monitorowanie liczby płytek krwi i modyfikacje dawki

Przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć liczbę płytek krwi. Jeśli liczba płytek krwi wynosi poniżej $140 \times 10^9/l$, należy powtórzyć za ok. tydzień w celu ponownej oceny. Jeśli w drugim oznaczeniu liczba płytek utrzymuje się poniżej $140 \times 10^9/l$, nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Waylivra (patrz punkt 4.3).

Po rozpoczęciu leczenia należy monitorować liczbę płytek krwi u pacjentów co najmniej raz na dwa tygodnie, w zależności od liczby płytek.

Leczenie i monitorowanie należy dostosować do wyników badań laboratoryjnych zgodnie z Tabelą 1.

U pacjentów, u których czasowo wstrzymano lub przerwano leczenie ze względu na ciężką małopłytkowość, należy starannie rozważyć, czy potencjalne korzyści z kontynuowania leczenia przeważają nad ryzykiem, jeśli liczba płytek krwi będzie wynosić $\geq 100 \times 10^9/l$. W wypadku przerwania leczenia nie należy go kontynuować bez konsultacji z hematologiem.

Tabela 1. Zalecenia dotyczące monitorowania liczby płytek krwi i leczenia produktem Waylivra

Liczba płytek krwi ($\times 10^9/l$)	Dawka (285 mg w ampulko-strzykawce)	Częstość monitorowania
W normie (≥ 140)	Dawka początkowa: raz na tydzień Po 3 miesiącach: raz na 2 tygodnie	Raz na 2 tygodnie
100 do 139	Raz na 2 tygodnie	Raz na tydzień
75 do 99	Przerwa w leczeniu na ≥ 4 tygodnie i powrót do podawania, gdy liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$	Raz na tydzień
50 do 74^a	Przerwa w leczeniu na ≥ 4 tygodnie i powrót do podawania, gdy liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$	Co 2–3 dni
Poniżej 50^{a, b}	Należy przerwać leczenie Wskazana terapia glikokortykosteroidami	Codziennie

^a Zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwplatek / NLPZ / przeciwzakrzepowych znajdują się w punkcie 4.4.

^b Aby ocenić możliwość dalszego leczenia wolanesorsenem wymagana jest konsultacja hematologa w celu ponownego rozważenia korzyści/ryzyka.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawki początkowej dla pacjentów w podeszłym wieku. Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania wolanesorsenu u pacjentów w wieku 65 i starszych (patrz punkt 5.1 i 5.2)

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki początkowej dla pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ jak dotąd nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności wolanesorsenu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, pacjenci ci powinni być poddani ścisłej obserwacji.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt leczniczy nie został przebadany w populacji pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ nie jest on metabolizowany przez układ enzymów cytochromu P450 w wątrobie, zatem modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie wydaje się konieczna.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Waylivra u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do podania podskórnego. Nie podawać domięśniowo lub dożylnie.

Każda ampułko-strzykawka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku.

Produkt Waylivra należy ocenić wizualnie przed zastosowaniem. Roztwór powinien być przezroczysty i w kolorze od bezbarwnego do jasnożółtego. Jeśli roztwór jest mętny lub widoczne są cząstki stałe, nie wolno wstrzykiwać zawartości ampułko-strzykawki i produkt leczniczy należy zwrócić do apteki.

Pierwsze wstrzyknięcie produktu powinno zostać wykonane przez pacjenta lub jego opiekuna pod opieką odpowiednio wykwalifikowanego fachowego personelu medycznego. Pacjenci lub ich opiekunowie powinni zostać przeszkoleni w podawaniu produktu leczniczego zgodnie z ulotką dla pacjenta.

Roztwór w ampułko-strzykawce powinien przed wstrzyknięciem osiągnąć temperaturę pokojową. Należy go wyjąć z lodówki (2°C do 8°C) na co najmniej 30 minut przed użyciem. Roztworu nie należy ogrzewać w inny sposób. Obecność dużego pęcherzyka powietrza jest zjawiskiem normalnym. Nie próbować go usuwać.

Ważne jest, aby zmieniać miejsca wstrzyknięć. Odpowiednie miejsca do wstrzyknięcia to brzuch, górna część uda lub górna, zewnętrzna część ramienia. Wstrzyknięcie w górną część ramienia powinno zostać wykonane przez inną osobę. Należy unikać wstrzykiwania leku w okolicy talii i w innych miejscach narażonych na ucisk lub ocieranie ze strony ubrań. Produkt leczniczy nie powinien być wstrzykiwany w miejscach, w których znajdują się tatuaże, pieprzyki, znamiona, siniaki, w miejsca z wysypką lub gdzie skóra jest delikatna, zaczerwieniona, zgrubiała, uszkodzona, poparzona, występują zasinienia czy stan zapalny.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Małopłytkowość przewlekła lub o niewyjaśnionym pochodzeniu. Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów z małopłytkowością (liczba płytek krwi $<140 \times 10^9/l$).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Małopłytkowość

Stosowanie produktu Waylivra bardzo często wiąże się ze zmniejszeniem liczby płytek krwi u pacjentów z FCS, co może prowadzić do małopłytkowości (patrz punkt 4.8). W czasie stosowania produktu leczniczego bardziej podatni na wystąpienie małopłytkowości mogą być pacjenci z mniejszą masą ciała (mniej niż 70 kg). Ważne jest, aby pacjentów z FCS uważnie monitorować w czasie leczenia produktem Waylivra w celu wykrycia objawów małopłytkowości (patrz punkt 4.2). Zalecenia dotyczące dostosowania częstości monitorowania i wielkości dawki podano w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

Należy rozważyć przerwanie podawania leków przeciwplatek / NLPZ / przeciwzakrzepowych, jeśli liczba płytek krwi wynosi $<75 \times 10^9/l$. Leczenie tymi produktami leczniczymi należy przerwać, jeśli liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/l$ (patrz punkt 4.5).

Należy poinstruować pacjentów, aby niezwłocznie zgłaszali lekarzowi prowadzącemu wszelkie objawy krwawienia, takie jak wybroczyny, samoistnie pojawiające się siniaki, wylewy podspojówkowe lub inne nietypowe krwawienia (włączając krwawienia z nosa, dziąseł, krew w stolcu lub wyjątkowo obfite krwawienia miesiączkowe), sztywność karku, nietypowy silny ból głowy czy jakiegokolwiek przedłużające się krwawienia.

Stężenie cholesterolu LDL

W czasie leczenia produktem Waylivra stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) może wzrosnąć, ale zwykle utrzymuje się w granicach normy.

Nefrotoksyczność

Po podaniu wolanesorsenu i innych oligonukleotydów antysensownych zarówno drogą podskórną jak i dożylną obserwowano nefrotoksyczność. Pacjentów zaleca się monitorować w celu wykrycia nefrotoksyczności poprzez rutynowe badanie moczu za pomocą testu paskowego raz na 3 miesiące. W przypadku wyniku pozytywnego należy wykonać badanie czynności nerek w szerszym zakresie, w tym oznaczenie stężenia kreatyniny w osoczu, jak również wielkości białkomoczu oraz klirensu kreatyniny na podstawie dobowej zbiórki moczu. Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia białkomoczu $\geq 500 \text{ mg}/24 \text{ godz.}$ lub wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy $\geq 0.3 \text{ mg}/\text{dl}$ ($26.5 \text{ }\mu\text{mol}/l$), czyli $> \text{GGN}$ lub klirensu kreatyniny $\leq 30 \text{ ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ oszacowanego na podstawie wzoru CKD-EPI. Leczenie należy również przerwać w przypadku jakichkolwiek klinicznych objawów przedmiotowych lub podmiotowych zaburzenia czynności nerek, jeśli wyniki wcześniejszych badań potwierdzających nie są jeszcze dostępne.

Działanie hepatotoksyczne

Po podaniu innych oligonukleotydów antysensownych zarówno drogą podskórną, jak i dożylną obserwowano podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia hepatotoksyczności poprzez oznaczenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy i bilirubiny raz na 3 miesiące. Leczenie należy przerwać, jeśli pojawi się pojedynczy wzrost aktywności AlAT lub AspAT $> 8 \times \text{GGN}$ lub wzrost $> 5 \times \text{GGN}$, utrzymujący się ≥ 2 tygodnie lub mniejszy wzrost aktywności ALT lub AST powiązany ze stężeniem bilirubiny całkowitej $> 2 \times \text{GGN}$ lub wartością znormalizowanego wskaźnika INR > 1.5 . Leczenie należy przerwać również w razie pojawienia się jakichkolwiek klinicznych objawów przedmiotowych lub podmiotowych zaburzenia czynności wątroby lub zapalenia wątroby.

Immunogenność i stan zapalny

Brak jest dowodów świadczących o zmianie profilu bezpieczeństwa lub o związku odpowiedzi klinicznej z obecnością przeciwciał przeciwko lekowi. W przypadku podejrzenia, że powstawanie przeciwciał przeciwko lekowi może mieć znaczenie kliniczne, należy skontaktować się z Podmiotem Odpowiedzialnym w celu omówienia wykonania testu na obecność przeciwciał.

Pacjentów należy monitorować raz na 3 miesiące w celu wykrycia stanu zapalnego poprzez badanie wskaźnika opadania erytrocytów (OB.).

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę (285 mg), to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji między lekami.

Nie przewiduje się klinicznie znaczących interakcji farmakokinetycznych wolanesorsenu z substratami, induktorami i inhibitorami enzymów cytochromu P450 (CYP) czy transporterami leków. Nie wiadomo, czy wpływ wolanesorsenu na obniżenie stężenia trójglicerydów i tym samym łagodzenie stanów zapalnych prowadzi do normalizacji ekspresji enzymów CYP.

W badaniach klinicznych produkt leczniczy stosowano w połączeniu z fibratami i olejem rybim i nie miało to wpływu na jego farmakodynamikę i farmakokinetykę. W trakcie prowadzonego badania klinicznego nie było zgłoszeń działań niepożądanych dotyczących interakcji między lekami, jednak dane na ten temat są ograniczone.

Nie jest znany wpływ jednoczesnego stosowania produktu leczniczego z alkoholem lub innymi produktami leczniczymi znanymi ze swoich właściwości hepatotoksycznych (np. paracetamolem). Jeśli objawy podmiotowe i przedmiotowe hepatotoksyczności nasilią się, stosowanie produktu leczniczego o działaniu hepatotoksycznym należy przerwać.

Antykoagulanty i produkty lecznicze o potencjalnym działaniu obniżającym liczbę płytek krwi

Nie wiadomo, czy równoczesne stosowanie wolanesorsenu i antykoagulantów lub produktów leczniczych o potencjalnym działaniu obniżającym liczbę płytek krwi lub wpływającym na ich funkcję, zwiększa ryzyko krwawienia. Należy rozważyć przerwanie podawania leków przeciwplatek / NLPZ / przeciwzakrzepowych, jeśli liczba płytek krwi $<75 \times 10^9/l$ oraz przerwać podawanie tych leków, jeśli liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/l$ (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania wolanesorsenu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Badania niekliniczne prowadzone na myszach wykazały, że wolanesorsen w niewielkim stopniu przenika do mleka matki. Dostępne dane farmakodynamiczne/toksikologiczne dotyczące zwierząt wskazują na przenikanie wolanesorsenu do mleka w bardzo niewielkich ilościach (patrz punkt 5.3). W związku z niską biodostępnością produktu leczniczego po podaniu doustnym jest mało prawdopodobne, że niewielkie ilości produktu w mleku mogłyby spowodować ekspozycję systemową.

Nie wiadomo, czy wolanesorsen lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków lub dzieci.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu produktu leczniczego na płodność u ludzi. Wolanesorsen nie miał wpływu na płodność u myszy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Waylivra nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z FCS były spadek liczby płytek (patrz punkt 4.4), który wystąpił u 40% pacjentów w głównych badaniach oraz reakcje w miejscu podania u 82% pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 2 zebrano działania niepożądane zgłoszone w badaniach III fazy u pacjentów z FCS otrzymujących wolanesorsen w podaniu podskórnym.

Częstość występowania działań niepożądanych określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2: Podsumowanie działań niepożądanych w badaniach klinicznych u pacjentów z FCS (N=86)

Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC - System Organ Class)	Bardzo często (N, %)	Często (N, %)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość (10, 12%)	Leukopenia (2, 2%) Eozynofilia (1, 1%) Immunologiczna plamica małopłytkowa (1, 1%) Samoistny krwiak (1, 1%)
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcja immunizacji (3, 3%) Reakcja nadwrażliwości (1, 1%) Reakcja przypominająca chorobę posurowiczą (1, 1%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Cukrzyca (1, 1%)
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność (1, 1%)

Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC - System Organ Class)	Bardzo często (N, %)	Często (N, %)
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy (8, 9%) Niedoczulica (1, 1%) Stan przedomdleniowy (1, 1%) Migrena siatkówkowa (1, 1%) Omdlenie (2, 2%) Zawroty głowy (1, 1%) Wstrząs (1, 1%)
Zaburzenia oka		Krwotok podspojówkowy (1, 1%) Nieostre widzenie (1, 1%)
Zaburzenia naczyniowe		Krwiak (3, 3%) Nadciśnienie (1, 1%) Krwotok (1, 1%) Uderzenia gorąca (1, 1%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwawienie z nosa (3, 3%) Kaszel (1, 1%) Duszność (2, 2%) Niedrożność nosa (1, 1%) Obrzęk gardła (1, 1%) Świszczący oddech (1, 1%)
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności (8, 9%) Biegunka (4, 5%) Suchość w ustach (1, 1%) Krwawienie z dziąseł (1, 1%) Krwotok z jamy ustnej (1, 1%) Powiększenie ślinianek przyusznych (1, 1%) Wymioty (4, 5%) Ból brzucha (4, 5%) Rozdęcie brzucha (1, 1%) Dyspepsja (1, 1%) Obrzęk dziąseł (1, 1%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Rumień (4, 5%) Świąd (4, 5%) Pokrzywka (3, 3%) Zwiększona potliwość (2, 2%) Wysypka (3, 3%) Wybroczyny (1, 1%) Wybroczyny krwotoczne (1, 1%) Nocne poty (1, 1%) Grudki (1, 1%) Hipertrofia skóry (1, 1%)

Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC - System Organ Class)	Bardzo często (N, %)	Często (N, %)
		Obrzęk twarzy (1, 1%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśniowy (8, 9%) Ból stawów (6, 7%) Ból kończyny (5, 6%) Zapalenie stawów (2, 2%) Ból pleców (2, 2%) Ból mięśniowo-szkieletowy (2, 2%) Ból karku (2, 2%) Skurcze mięśni (1, 1%) Szttywność stawów (1, 1%) Zapalenie mięśni (1, 1%) Ból żuchwy (1, 1%) Polimialgia reumatyczna (1, 1%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwiomocz (1, 1%) Białkomocz (1, 1%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rumień w miejscu podania (67, 78%) Ból w miejscu podania (38, 44%) Bładość w miejscu podania (37, 43%) Obrzmienie w miejscu podania (25, 29%) Świąd w miejscu podania (22, 26%) Przebarwienie w miejscu podania (19, 22%) Stwardnienie w miejscu podania (17, 20%) Zasinienie w miejscu podania (10, 12%) Obrzęk w miejscu podania (10, 12%)	Wyczerpanie (8, 9%) Zmęczenie (8, 9%) Krwiak w miejscu podania (7, 8%) Reakcja w miejscu podania (6, 7%) Pokrzywka w miejscu podania (5, 6%) Ciepło w miejscu podania (5, 6%) Dreszcze (5, 6%) Gorączka (4, 5%) Suchość w miejscu podania (4, 5%) Krwotok w miejscu podania (4, 5%) Niedoczulica w miejscu podania (4, 5%) Pęcherzyki w miejscu podania (3, 3%) Złe samopoczucie (2, 2%) Uczucie gorąca (2, 2%) Choroba grypopodobna (2, 2%) Dyskomfort w miejscu podania (2, 2%) Stan zapalny w miejscu podania (2, 2%) Zgrubienie w miejscu podania (2, 2%)

Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC - System Organ Class)	Bardzo często (N, %)	Często (N, %)
		Ból (2, 2%) Parestezje w miejscu podania (1, 1%) Strup w miejscu podania (1, 1%) Grudka w miejscu podania (1, 1%) Obrzęk (1, 1%) Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej (1, 1%) Krwotok w miejscu nakłucia naczynia (1, 1%)
Badania diagnostyczne	Spadek liczby płytek krwi (34, 40%)	Wzrost stężenia kreatyniny we krwi (1, 1%) Spadek stężenia mocznika we krwi (1, 1%) Spadek klirensu nerkowego kreatyniny (1, 1%) Wzrost aktywności aminotransferaz (1, 1%) Spadek liczby białych krwinek (1, 1%) Spadek hemoglobiny (1, 1%) Wzrost enzymów wątrobowych (1, 1%) Wzrost międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. INR - International Normalized Ratio) (1, 1%)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Stłuczenie (3, 3%)

Opis wybranych działań niepożądanych

Małopłytkowość

W głównym badaniu III fazy z udziałem pacjentów z FCS (badanie APPROACH) u 75% pacjentów leczonych wolanesorsenem i 24% pacjentów przyjmujących placebo stwierdzono spadek liczby płytek krwi poniżej normy ($140 \times 10^9/l$); u 47% pacjentów leczonych wolanesorsenem stwierdzono spadek liczby płytek krwi poniżej $100 \times 10^9/l$ w porównaniu z brakiem takich przypadków w grupie placebo. W badaniu APPROACH oraz badaniu otwartym stanowiącym jego kontynuację (CS7) wśród pacjentów, którzy przerwali leczenie w związku ze spadkiem liczby płytek krwi znalazły się 3 osoby z liczbą płytek $<25 \times 10^9/l$, 2 osoby z liczbą płytek pomiędzy $25 \times 10^9/l$ i $50 \times 10^9/l$ oraz 5 osób z liczbą płytek między $50 \times 10^9/l$ a $75 \times 10^9/l$. U żadnego z tych pacjentów nie wystąpiły poważne zdarzenia krwotoczne, a po przerwaniu leczenia i podaniu glikokortykosteroidów, jeśli istniały wskazania medyczne, poziom płytek krwi u wszystkich wrócił do normy.

Immunogenność

W badaniach klinicznych III fazy (CS16 i APPROACH) u 16% i 30% pacjentów stwierdzono obecność przeciwciał skierowanych przeciwko wolanesorseniowi w trakcie terapii trwającej odpowiednio 6 i 12 miesięcy. Brak jest dowodów świadczących o zmianie profilu bezpieczeństwa stosowania lub o związku odpowiedzi klinicznej z obecnością przeciwciał przeciwko leкови; opisywane dane długoterminowe są jednak ograniczone (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu podania

Reakcje w miejscu podania, zdefiniowane jako jakakolwiek miejscowa reakcja skórna w miejscu podania leku utrzymująca się dłużej niż 2 dni, wystąpiły u 82% pacjentów leczonych wolanesorsenem w badaniu APPROACH oraz badaniu otwartym stanowiącym jego kontynuację (CS7). Wspomniane reakcje miejscowe były przeważnie łagodne i zazwyczaj składały się co najmniej z jednego z następujących objawów: rumień, ból, świąd lub miejscowy obrzęk. Reakcje w miejscu podania nie wystąpiły w przypadku wszystkich wstrzyknięć i spowodowały konieczność przerwania leczenia u 1 pacjenta w badaniu APPROACH.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest doświadczenia klinicznego dotyczącego przedawkowania tego produktu leczniczego. W razie przedawkowania leku pacjentów należy poddać uważnej obserwacji i zastosować odpowiednie leczenie wspomagające. Przewiduje się, że objawy przedawkowania ograniczają się do objawów ogólnoustrojowych oraz reakcji w miejscu podania.

Jest mało prawdopodobne, aby w tym wypadku korzystna okazała się hemodializa, ponieważ wolanesorsen ulega szybkiej dystrybucji do komórek.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki modyfikujące stężenie lipidów, inne leki modyfikujące stężenie lipidów, kod ATC: C10AX18

Mechanizm działania

Wolanesorsen to antysensowny oligonukleotyd zaprojektowany w celu hamowania procesu syntezy apoproteiny CIII (apoC-III), białka znanego jako regulator metabolizmu trójglicerydów oraz klirensu wątrobowego chylomikronów, a także innych lipoprotein o wysokiej zawartości trójglicerydów. Wolanesorsen selektywnie wiąże się z kodującym apoC-III informacyjnym kwasem rybonukleinowym (mRNA) w obrębie obszaru niepodlegającego translacji 3' w pozycji par zasad 489-508, tym samym inicjując degradację nici mRNA. Wiązanie to uniemożliwia proces translacji białka apoC-III, w ten sposób bezpośrednio przyczyniając się do usuwania inhibitora klirensu trójglicerydów i inicjując metabolizm za ścieżce niezależnej od LPL.

Działanie farmakodynamiczne

Wpływ produktu Waylivra na parametry lipidowe

W badaniu klinicznym III fazy APPROACH stosowanie produktu Waylivra u pacjentów z FCS spowodowało obniżenie stężenia trójglicerydów na czczo, jak również cholesterolu całkowitego,

cholesterolu nie-HDL (non-HDL-C), apoC-III, apoB-48 i trójglicerydów zawartych w chylomikronach oraz podwyższenie stężenia frakcji LDL-C, cholesterolu HDL (HDL-C) i apoB (patrz Tabela 3).

Tabela 3: Średnia wartość wyjściowa parametrów lipidowych i średnia zmiana procentowa w Miesiącu 3 w stosunku do wartości wyjściowej

Parametr lipidowy (g/l dla apoC-III, apoB, apoB-48; mmol/l dla cholesterolu i trójglicerydów)	Placebo (N = 33)		Wolanesorsen 285 mg (N = 33)	
	Wartość wyjściowa	Zmiana %	Wartość wyjściowa	Zmiana %
Trójglicerydy	24,3	+24%	25,6	-72%
Cholesterol całkowity	7,3	+13%	7,6	-39%
LDL-C	0,72	+7%	0,73	+139%
HDL-C	0,43	+5%	0,44	+45%
nie-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%
Chylomikrony	20	+38%	22	-77%

Badanie elektrofizjologiczne serca

Wolanesorsen w stężeniu 4,1-krotnie przewyższającym maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) dla maksymalnej zalecanej dawki (285 mg we wstrzyknięciu podskórnym) nie powodował wydłużenia odstępu QT skorygowanego względem częstości akcji serca (ang. QTc).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie APPROACH u pacjentów z FCS

Badanie APPROACH to randomizowane, wieloośrodkowe, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie z grupą kontrolną otrzymującą placebo, oceniające 52-tygodniowe leczenie wolanesorsenem z udziałem 66 pacjentów z FCS, podawanym w dawce 285 mg w iniekcji podskórnej (33 pacjentów leczonych wolanesorsenem, 33 pacjentów otrzymujących placebo). Główne kryteria włączenia do badania obejmowały stwierdzoną FCS (hiperlipoproteinemia typu I) w połączeniu z chylomikronemią w wywiadzie na podstawie wyników badań laboratoryjnych: zmętnienia surowicy (surowica mleczna) lub stężenia trójglicerydów na czczo ≥ 880 mg/dl.

Rozpoznanie FCS wymagało udokumentowania co najmniej jednego z poniższych:

a) stwierdzone homozygotyczne, heterozygotyczne złożone lub podwójnie heterozygotyczne mutacje utraty funkcji genów (takich jak LPL, APOC2, GPIHBP1 lub LMF1) powodujące hiperlipoproteinemię typu I

b) aktywność LPL w osoczu heparynowym $\leq 20\%$ normy.

Pacjenci, którzy przyjmowali produkt Glybera w ciągu 2 lat poprzedzających badanie przesiewowe, zostali wyłączeni z badania.

Dziewiętnastu z grupy 33 pacjentów przyjmujących wolanesorsen ukończyło 12 miesięcy leczenia. Trzynastu z tych pacjentów wymagało modyfikacji dawki lub przerwy w leczeniu. Wśród tych trzynastu osób u 5 przerwano podawanie leku, u 5 dostosowano dawkę, a u 3 zaistniała konieczność zarówno przerwania leczenia, jak i dostosowania dawki.

Średni wiek pacjentów wynosił 46 lat (w zakresie 20-75 lat, 5 pacjentów ≥ 65 lat); 45% stanowili mężczyźni, 80% pacjentów było rasy białej, 17% było Azjatami, a 3% stanowiły inne rasy. Średni wskaźnik masy ciała wynosił 25 kg/m². Udokumentowane ostre zapalenie trzustki w wywiadzie odnotowano u 76% pacjentów, cukrzycę w wywiadzie stwierdzono u 15% pacjentów, 21% pacjentów miało udokumentowaną retinopatię lipatyczną w wywiadzie, a 23% pacjentów - udokumentowane kępkę żółte wysiewne w wywiadzie. Mediana wieku w momencie rozpoznania wynosiła 27 lat, przy czym w 23% przypadków nie wykazano zidentyfikowanej mutacji genetycznej warunkującej FCS.

W momencie włączenia do badania 55% pacjentów stosowało leczenie obniżające stężenie lipidów (48% przyjmowało fibraty, 29% olej rybi, 20% inhibitory reduktazy HMG-CoA), 27% pacjentów przyjmowało leki przeciwbólowe, 20% - inhibitory agregacji płytek krwi, a 14% stosowało suplementy diety. Leczenie obniżające stężenie lipidów utrzymano przez cały czas trwania badania. Na 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym lub na czas trwania badania pacjentom nie wolno było wykonywać plazmaferezy; 11% pacjentów otrzymało wcześniejszą terapię genową w związku z niedoborem lipazy lipoproteinowej (tj. alipogenu typarwówek), średnio na 8 lat przed rozpoczęciem tego badania. Po 6 tygodniach diety przygotowującej do rozpoczęcia badania wyjściowe średnie stężenie triglicerydów na czczo wynosiło 2 209 mg/dl (25,0 mmol/l). Świadomość pacjentów w zakresie konieczności przestrzegania diety oraz ograniczenia spożycia alkoholu wzmacniano poprzez organizowane okresowo sesje doradcze w czasie trwania badania.

Stosowanie produktu Waylivra spowodowało statystycznie istotne obniżenie stężenia trójglicerydów w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego dotyczącego skuteczności, zdefiniowanego jako procentowa zmiana w stężeniu trójglicerydów na czczo od wartości wyjściowej po 3 miesiącach leczenia. Dodatkowo w analizie retrospektywnej stwierdzono, że w trakcie 52-tygodniowego okresu leczenia zmniejszyła się częstość występowania zapalenia trzustki (Tabela 4).

W pierwszorzędnym punkcie końcowym dotyczącym skuteczności zmiana procentowa w średnim stężeniu trójglicerydów na czczo pomiędzy grupą przyjmującą wolanesorsen i placebo wynosiła -94% (95% CI: -122%, -67%; $p < 0,0001$), a w stosunku do wartości wyjściowych był to spadek -77% (95% CI: -97, -56) u pacjentów otrzymujących wolanesorsen oraz 18% wzrost (95% CI: -4, 39) u pacjentów otrzymujących placebo (Tabela 4).

Tabela 4: Średnia zmiana w stężeniu trójglicerydów na czczo w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu klinicznym III fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo u pacjentów z FCS w Miesiącu 3 (APPROACH)

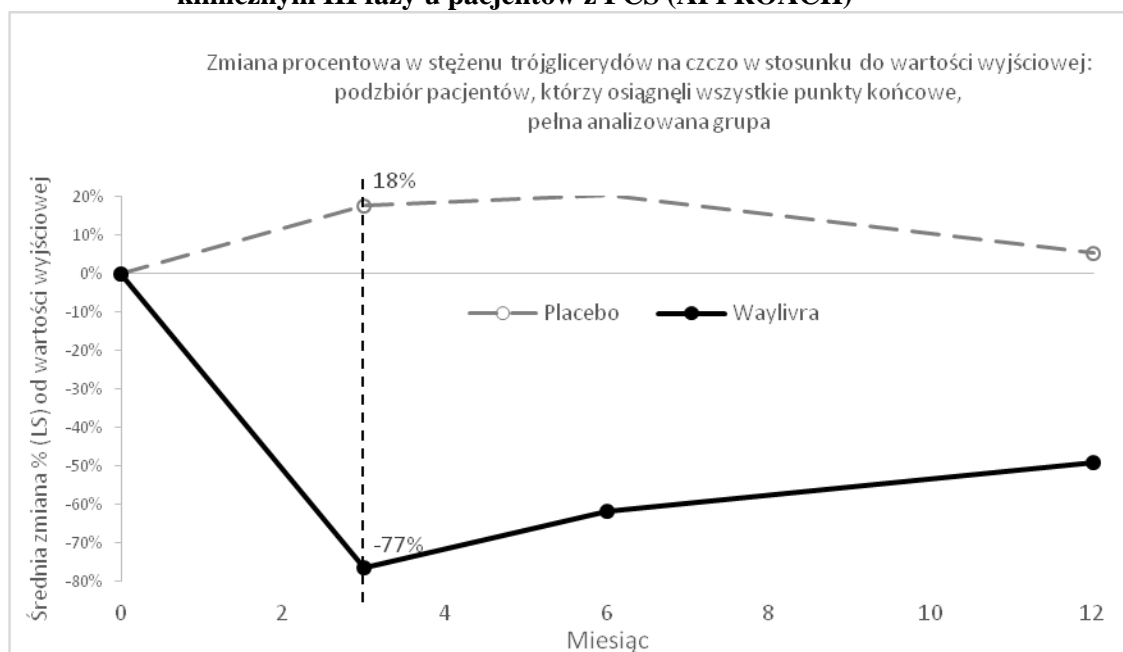
	Placebo (N=33)	Wolanesorsen 285 mg (N=33)	Względna różnica w zmianie w porównaniu z placebo
Średnia zmiana procentowa (LS) w stężeniu (95% CI)	+18% (-4, 39)	-77% (-97, -56)	-94%* (-122, -67)
Średnia zmiana bezwzględna (LS) w stężeniu (95% CI) mg/dl lub mmol/l	+92 (-301, +486) mg/dl +1 (-3, +5) mmol/l	-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

*wartość $p < 0,0001$ (pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności)

Różnica = średnia wartość LS [zmiana % w grupie z wolanesorsenem - zmiana % w grupie placebo] (model ANCOVA)

Początkowa faza obniżania się stężenia trójglicerydów przebiegała szybko i różnicę pomiędzy grupą przyjmującą lek i grupą placebo obserwowano już po 4 tygodniach, zaś maksymalną odpowiedź na leczenie po upływie 12 tygodni. Klinicznie i statystycznie istotne obniżenie stężenia trójglicerydów utrzymywało się przez okres 52 tygodni (Rysunek 1). Wartości średniej zmiany procentowej w stężeniu trójglicerydów na czczo w grupie osób leczonych wolanesorsenem i grupie placebo różniły się istotnie między sobą po 3, 6 i 12 miesiącach leczenia; grupa otrzymująca wolanesorsen obejmowała pacjentów, którzy nie przyjęli wszystkich dawek leku, ale kontynuowali badania kontrolne przez cały 52-tygodniowy okres trwania badania. Nie stwierdzono, aby czynniki stratyfikacji takie jak równoczesne przyjmowanie kwasów tłuszczowych omega-3 lub fibratów (obecność vs. brak) miały istotny wpływ na leczenie.

Rysunek 1: Średnia zmiana procentowa (LS) w stężeniu trójglicerydów na czczo w badaniu klinicznym III fazy u pacjentów z FCS (APPROACH)



Średnie zmiany procentowe (LS) w stężeniu trójglicerydów na czczo w stosunku do wartości wyjściowych przedstawiono w oparciu o zebrane dane.

Różnica = średnia wartość (LS) [zmiana% w grupie z wolanesorsenem – zmiana% w grupie placebo] (model ANCOVA)

Wartość p na podstawie modelu ANCOVA <0,0001 w Miesiącu 3 (pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności), Miesiącu 6 i Miesiącu 12

Dodatkowe wyniki skuteczności dotyczące zmian w stężeniu trójglicerydów przedstawiono w Tabeli 5. U większości pacjentów otrzymujących wolanesorsen nastąpiło istotne klinicznie obniżenie stężenia trójglicerydów.

Tabela 5: Dodatkowe wyniki dotyczące zmian w stężeniu trójglicerydów uzyskane w badaniu APPROACH (pierwszorzędowy punkt końcowy w Miesiącu 3)

Parametr w Miesiącu 3 ^a	Placebo (N=31)	Wolanesorsen 285 mg (N=30)
Odsetek pacjentów ^b ze stężeniem trójglicerydów w osoczu na czczo <750 mg/dl (8,5 mmol/l)*	10%	77%
Odsetek pacjentów ^c z spadkiem stężenia trójglicerydów o ≥40% na czczo**	9%	88%

^a Punkt końcowy w Miesiącu 3 został zdefiniowany jako średnia wyników oznaczeń na czczo w Tygodniu 12 (Dzień 78) i Tygodniu 13 (Dzień 85). Jeśli brakowało oznaczeń z 1 wizyty, druga wizyta została wykorzystana jako punkt końcowy.

^b Mianownikiem wykorzystanym do obliczeń procentowych była całkowita liczba pacjentów z FAS w każdej z grup leczenia z wyjściowym stężeniem trójglicerydów na czczo ≥750 mg/dl (lub 8,5 mmol/l).

^c Mianownikiem wykorzystanym do obliczeń procentowych była całkowita liczba pacjentów w każdej z grup leczenia.

* wartość p = 0,0001

**wartość p <0,0001

Wartości p obliczone na podstawie modelu regresji logistycznej, w którym leczenie, zapalenia trzustki oraz jednocześnie przyjmowanie kwasów tłuszczowych omega-3 lub fibratów (obecność vs. brak) stanowią czynniki, a poddana transformacji logarytmicznej wartość wyjściowego stężenia trójglicerydów na czczo stanowi zmienną towarzyszącą.

W badaniu APPROACH wartość liczbowa częstości występowania zapalenia trzustki u pacjentów leczonych wolanesorsenem była niższa w porównaniu z grupą placebo (3 pacjentów i 4 zdarzenia w grupie 33 pacjentów przyjmujących placebo vs. 1 pacjent i 1 zdarzenie w grupie 33 pacjentów przyjmujących wolanesorsen).

Analiza pacjentów z nawracającym zapaleniem trzustki w wywiadzie (≥ 2 zdarzenia w ciągu 5 lat poprzedzających Dzień 1 badania) wykazała istotne zmniejszenie ilości zdarzeń zapalenia trzustki u pacjentów leczonych wolanesorsenem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo ($p=0,0242$). U żadnego spośród 7 pacjentów w grupie otrzymującej wolanesorsen, u których w ciągu 5 lat poprzedzających badanie stwierdzono 24 ataki zapalenia trzustki, nie doszło do ataku zapalenia trzustki w trakcie 52-tygodniowego okresu leczenia. Spośród 4 pacjentów z grupy otrzymującej placebo, u których w ciągu 5 lat poprzedzających badanie stwierdzono 17 ataków zapalenia trzustki, u 3 z nich wystąpiły 4 ataki zapalenia trzustki w trakcie 52-tygodniowego okresu leczenia.

Otwarte badanie kontynuacyjne u pacjentów z FCS

Badanie CS7 jest obecnie trwającym, wielośrodkowym, otwartym badaniem kontynuacyjnym fazy III, oceniającym bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leczenia wolanesorsenem oraz kontynuowania terapii u pacjentów z FCS. Pacjenci włączeni do badania albo uczestniczyli w badaniu APPROACH, albo w badaniu CS16 lub też byli to nowi pacjenci z FCS, zakwalifikowani zanim rozpoczęli przyjmowanie wolanesorsenu w dawce 285 mg raz w tygodniu lub rzadziej, ze względu na bezpieczeństwo lub tolerancję leku zgodnie z wynikami badania wskaźnikowego. Spośród 67 pacjentów poddanych leczeniu nadal leczonych jest 50 (74%) osób, w tym 38 (76%) chorych, którzy nie byli uprzednio leczeni, 9 (18%) pacjentów przyjmujących wolanesorsen w grupie APPROACH i 3 (6%) przyjmujących wolanesorsen w grupie CS16. Podawanie leku przerwano u 8 spośród 50 nadal leczonych pacjentów, u 8 chorych dostosowano dawkę, a u 29 osób wystąpiła konieczność zarówno przerwania podawania leku, jak i dostosowania dawki.

Najnowsze dane z trwającego nadal badania CS7 przedstawiono w Tabeli 6. Zmiana procentowa w stężeniu trójglicerydów na czczo między wartością wyjściową w badaniu wskaźnikowym a Miesiącem 3 badania APPROACH i CS16 u pacjentów leczonych wolanesorsenem wynosiła odpowiednio -49,2% i -64,9%. Zmiana procentowa w stężeniu trójglicerydów na czczo między wartością wyjściową w badaniu wskaźnikowym a Miesiącem 6 i Miesiącem 12 badania APPROACH u pacjentów leczonych wolanesorsenem wynosiła odpowiednio -54,8% and -35,1%.

Tabela 6: Podsumowanie zmian w stężeniu trójglicerydów na czczo (średnia (SD, SEM), mg/dl) w trakcie badania CS7

Punkt czasowy	Grupa uprzednio nieleczona (wartość wyjściowa w badaniu otwartym ^a , N = 51)			Grupa APPROACH przyjmująca wolanesorsen (wartość wyjściowa w badaniu wskaźnikowym ^a , N = 14)			Grupa CS16 przyjmująca wolanesorsen (wartość wyjściowa w badaniu wskaźnikowym ^a , N = 3)		
	n	Wartość obserwowana	Zmiana % w stosunku do wartości wyjściowej w CS7	n	Wartość obserwowana	Zmiana % w stosunku do wartości wyjściowej w APPROACH	n	Wartość obserwowana	Zmiana % w stosunku do wartości wyjściowej w CS16
Wartość wyjściowa ^a	51	2341 (1193; 167)	-	14	2641 (1228; 328)	-	3	2288 (1524; 880)	-
Miesiąc 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)
Miesiąc 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)
Miesiąc 12	39	1345 (959; 154)	-31,6 (44,6; 7,1)	12	1670 (1198; 346)	-35,1 (45,6; 13,2)	3	1369 (897; 518)	-39,9 (34,2; 19,7)
Miesiąc 15	22	1374 (1090; 232)	-36,4 (41,0; 8,7)	10	1886 (1219; 386)	-26,5 (57,4; 18,1)	0	NO	NO
Miesiąc 18	9	1139 (690; 230)	-38,7 (42,1; 14,0)	7	1713 (1122; 424)	-38,4 (32,2; 12,2)	0	NO	NO

^a Wartości wyjściowe dla uprzednio nieleczonej grupy pochodzą z otwartego badania CS7, a wartości wyjściowe dla grup APPROACH i CS16 leczonych wolanesorsenem z odpowiedniego badania wskaźnikowego.

NO = nie obliczono

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania kliniczne objęły 4 pacjentów z FCS w wieku 65 lat leczonych wolanesorsenem w ramach randomizowanych badań kontrolnych (1 pacjent w badaniu II fazy CS2, 3 pacjentów w badaniu APPROACH) oraz 6 pacjentów w wieku 65 lat i starszych w ramach otwartego badania kontynuacyjnego (CS7). Nie zaobserwowano ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania ani skuteczności leczenia pomiędzy tymi pacjentami a pacjentami młodszymi, jednak dane dla tej subpopulacji są ograniczone.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Waylivra w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zespołu rodzinnej chylomikronemii (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie wolanesorsenu w osoczu po wstrzyknięciu podskórnym jest osiągane zwykle w ciągu 2 do 4 godzin. Biodostępność bezwzględna wolanesorsenu po pojedynczym podaniu podskórnym wynosi około 80% (najprawdopodobniej jest wyższa, ponieważ zastosowano wartość pola pod krzywą AUC w zakresie 0-24 h, a okres półtrwania wolanesorsenu >2 tygodnie).

U pacjentów z FCS po przyjęciu wolanesorsenu w dawce 285 mg raz na tydzień szacowana średnia geometryczna (wartość procentowa współczynnika zmienności średniej geometrycznej) wartości C_{max} , AUC_{0-168h} i C_{trough} w stanie stacjonarnym wynosi odpowiednio 8,92 $\mu\text{g/ml}$ (35%), 136 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (38%) i 127 ng/ml (58%) u pacjentów, którzy nie wytworzyli przeciwciał przeciw leкови. W alternatywnym schemacie dawkowania wolanesorsenu, tj. 285 mg raz na dwa tygodnie wartość $C_{trough,ss}$ wynosi około 58,0 ng/ml , natomiast C_{max} i AUC pozostają podobne do wartości w schemacie dawkowania raz w tygodniu.

Dystrybucja

Wolanesorsen po podaniu podskórnym lub dożylnym ulegał szybkiej i rozległej dystrybucji do tkanek u wszystkich badanych gatunków. Szacowana objętość dystrybucji (V_{ss}) w stanie stacjonarnym u pacjentów z FCS wynosi 330 l. Wolanesorsen silnie wiąże się z białkami osocza ludzkiego (>98%), przy czym stężenie nie ma wpływu na stopień wiązania.

Badania *in vitro* wykazały, że wolanesorsen nie jest substratem ani inhibitorem glikoproteiny P (P-gp), białka oporności raka piersi (ang. Breast Cancer Resistance Protein, BCRP), polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP1B1, OATP1B3), pompy eksportującej sole kwasów żółciowych (BSEP), transporterów kationów organicznych (OCT1, OCT2) ani transporterów anionów organicznych (OAT1, OAT3).

Metabolizm

Wolanesorsen nie jest metabolizowany przy udziale enzymów CYP, lecz w tkankach z udziałem endonukleaz. Tworzą one krótsze oligonukleotydy, które z kolei stanowią substraty egzonukleaz w kolejnych przemianach metabolicznych. Wolanesorsen dominuje w krążeniu w postaci niezmienionej.

Badania *in vitro* wykazały, że wolanesorsen nie jest inhibitorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ani CYP3A4. Nie jest też aktywatorem CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

Eliminacja

Eliminacja obejmuje zarówno metabolizm w tkankach, jak i wydalanie z moczem. Odzyskiwanie leku macierzystego w moczu było u ludzi ograniczone i <3% dawki podanej podskórnym odzyskano w ciągu 24 godzin po podaniu. Około 26% i 55% oligonukleotydów odzyskanych w moczu stanowił odpowiednio lek macierzysty oraz jego metabolity w postaci skróconych łańcuchów o długości 5-7 jednostek nukleotydowych. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji po podaniu podskórnym wynosi około 2 do 5 tygodni.

U zwierząt eliminacja wolanesorsenu była powolna i następowała głównie w wyniku wydalania z moczem, potwierdzając szybki klirens osoczowy i dystrybucję głównie do tkanek. W moczu u ludzi zidentyfikowano zarówno wolanesorsen, jak i jego krótsze metabolity oligonukleotydowe (głównie 7-merowe, powstające wskutek delecji na końcach 3' lub 5').

Liniowość lub nieliniowość

Badanie farmakokinetyki wolanesorsenu po podaniu pojedynczej i wielokrotnej dawki u zdrowych ochotników i pacjentów z hipertriglicydemią wykazało, że C_{max} wolanesorsenu wzrasta proporcjonalnie do dawki w zakresie od 100 do 400 mg, a AUC wzrasta nieco szybciej niż

proporcjonalne do dawki w tym samym zakresie dawek. Stan stacjonarny został osiągnięty po około 3 miesiącach od rozpoczęcia stosowania wolanesorsenu. Po 7-dniowym podawaniu leku w iniekcji podskórnej w dawce od 200 do 400 mg obserwowano wzrost wartości C_{trough} (7- do 14-krotny) oraz brak zmian lub niewielki wzrost w zakresie wartości C_{max} lub AUC. Pewien wzrost wartości AUC i C_{max} obserwowano dla dawki w zakresie 50 do 100 mg. Ponieważ wolanesorsen podawany będzie w dawce 285 mg raz na dwa tygodnie lub 142,5 mg raz na tydzień, należy spodziewać się niewielkiego wzrostu wartości C_{max} lub AUC po wielokrotnym podaniu w warunkach klinicznych.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Analiza farmakokinetyki populacyjnej sugeruje, że łagodna i umiarkowana niewydolność nerek nie ma klinicznie istotnego wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na wolanesorsen. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężką zaburzeniem czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest znana farmakokinetyka wolanesorsenu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Wiek, płeć, masa ciała i rasa

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej nie wykryto klinicznie istotnego wpływu wieku, masy ciała, płci czy rasy na ekspozycję na wolanesorsen. Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku 75 lat i starszych.

Wytwarzanie przeciwciał przeciw wolanesorsenowi wpływających na farmakokinetykę

Wytwarzanie przeciwciał wiążących się z wolanesorsenem wydawało się powodować 2- do 19-krotny wzrost wartości C_{trough} całkowitego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniu u małp z gatunku *Cynomolgus* po podaniu wielokrotnym wolanesorsenu obserwowano zależne od dawki i czasu zmniejszenie się liczby płytek krwi. Spadek był stopniowy, utrzymujący się, ale liczba płytek nie zmniejszyła się do wartości nieprawidłowych. Ciężką małopłytkowość stwierdzono w pojedynczych przypadkach u małp w 9-miesięcznym badaniu prowadzonym w grupach przyjmujących lek w dawkach powodujących ekspozycję o znaczeniu klinicznym, co również zaobserwowano w badaniach klinicznych. Spadek liczby płytek krwi nie przyjmował postaci ostrej, a liczba płytek obniżyła się poniżej 50 000 komórek/ μ l. U niektórych małp liczba płytek wracała do normy po zaprzestaniu leczenia, ale ponownie spadała poniżej 50 000 komórek/ μ l, gdy leczenie wznawiano. Zmniejszenie liczby płytek krwi obserwowano również po podaniu dawek wielokrotnych w badaniach u gryzoni. Mechanizm działania prowadzący do obserwowanej małopłytkowości nie jest obecnie znany.

Badania niekliniczne prowadzone na myszach wykazały, że wolanesorsen w bardzo niewielkim stopniu przenika do mleka matki. Stężenie w mleku myszy było >800-krotnie niższe niż efektywne stężenie tkankowe obserwowane w wątrobie matki. Ze względu na niską biodostępność wolanesorsenu po podaniu doustnym wydaje się nieprawdopodobne, aby niskie stężenia w mleku mogły powodować ekspozycję ogólnoustrojową w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

5 lata.

Ten produkt leczniczy można wyjąć z lodówki i przechowywać w oryginalnym opakowaniu w temperaturze pokojowej (poniżej 30°C) przez okres do 6 tygodni. W ciągu tych 6 tygodni można go przechowywać zgodnie z zapotrzebowaniem zarówno w lodówce, jak i temperaturze pokojowej (do 30°C). Produkt leczniczy należy niezwłocznie wyrzucić, jeśli nie zostanie zużyty w ciągu 6 tygodni od pierwszego wyjęcia z lodówki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jednorazowa ampułko-strzykawka (szkło typu I) z korkiem (silikonowana guma chlorobutyłowa) i zamocowaną igłą z osłonką igły, napełniona tak, aby podać 1,5 ml roztworu.

Opakowania zawierające po 1 ampułko-strzykawce lub zbiorcze zawierające 4 (4 opakowania po 1) ampułko-strzykawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ten produkt leczniczy należy ocenić wizualnie przed podaniem. Roztwór powinien być przezroczysty i w kolorze od bezbarwnego do jasnożółtego. Jeśli roztwór jest mętny lub zawiera widoczne cząstki stałe, zawartość nie może być wstrzyknięta, a produkt powinien zostać zwrócony do apteki.

Każdą ampułko-strzykawkę należy użyć wyłącznie raz, a następnie umieścić w pojemniku na ostre odpady w celu usunięcia zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1360/001

EU/1/19/1360/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIE POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 maja 2019 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 luty 2021 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Waylivra do obrotu w każdym państwie członkowskim (MS) Podmiot Odpowiedzialny (MAH) musi uzgodnić treść oraz formę programu edukacyjnego, w tym środki przekazu, formy upowszechniania oraz wszelkie inne jego aspekty, z organem właściwym danego państwa.

Celem programu jest rozpowszechnianie informacji o ryzyku wystąpienia małopłytkowości oraz krwawienia, jak również zaleceń na temat monitorowania liczby płytek we krwi oraz szczegółów algorytmu modyfikacji częstości dawkowania.

MAH zapewni, aby w każdym państwie członkowskim, gdzie produkt Wylivra jest wprowadzony do obrotu, wszyscy pracownicy służby zdrowia, pacjenci i opiekunowie, którzy mogą przepisywać, wydawać i stosować produkt Waylivra, mieli dostęp do pakietu edukacyjnego, który obejmuje:

- materiały edukacyjne dla lekarza;
- pakiet informacyjny dla pacjenta.

- **Materiały edukacyjne dla lekarza** powinny zawierać:
 - charakterystykę produktu leczniczego;
 - przewodnik dla pracowników służby zdrowia.

- **Przewodnik dla odpowiednio wykwalifikowanego fachowego personelu medycznego** powinien zawierać następujące kluczowe elementy:
 - Istotne informacje na temat małopłytkowości i poważnego krwawienia.
 - Szczegóły dotyczące pacjentów z grupy o podwyższonym ryzyku wystąpienia małopłytkowości i krwawienia (np. osoby o masie ciała poniżej 70 kg) oraz pacjentów, u których istnieje przeciwwskazanie do stosowania produktu Waylivra (tj. pacjenci z przewlekłą lub niewyjaśnioną małopłytkowością).
 - Zalecenia dotyczące monitorowania liczby płytek we krwi, w tym modyfikacji dawki, zarówno przed leczeniem jak i w jego trakcie.
 - Informacje na temat konieczności informowania pacjentów o możliwości wystąpienia małopłytkowości oraz konieczności wezwania natychmiastowej pomocy medycznej w przypadku objawów krwawienia; pacjentom należy przypominać o konieczności zapoznania się z ulotką dla pacjenta oraz przewodnikiem dla pacjenta lub opiekuna.
 - Informacje o rejestrze zachorowań na FCS oraz badaniu PASS oraz jak ważny jest udział w takich badaniach.

- **Pakiet informacyjny dla pacjenta** powinien zawierać:
 - ulotkę dla pacjenta;
 - przewodnik dla pacjenta lub opiekuna.

- **Przewodnik dla pacjenta lub opiekuna** powinien zawierać następujące kluczowe informacje na temat:
 - małopłytkowości i ciężkiego krwawienia
 - znaczenia monitorowania liczby płytek we krwi
 - możliwej potrzeby modyfikacji dawki lub zastosowania przerw w leczeniu na podstawie wyników badań liczby płytek we krwi
 - tego, jak potrzebna jest świadomość oraz czujność w zakresie objawów małopłytkowości oraz jak ważne jest wezwanie natychmiastowej pomocy lekarskiej

- rejestru zachorowań na FCS i badania PASS oraz zachętę do uczestnictwa w takich badaniach
- raportowania wszelkich działań niepożądanych do pracownika służby zdrowia.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14 ust. 7 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
<p>Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. PASS): wnioskodawca powinien przeprowadzić badanie i przedstawić jego wyniki w oparciu o Rejestr w celu oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Waylivra u pacjentów z FCS w przypadku małopłytkowości i krwawienia (w tym częstość występowania, nasilenie objawów oraz następstwa), zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania oraz algorytmem dawkowania, jak również zbadać adherencję do zaleceń monitorowania płytek we krwi oraz wymagań modyfikacji dawki.</p> <p>Wnioskodawca zapewni długoterminowe badania kontrolne pacjentom znajdującym się w Rejestrze.</p>	<p>Q3 2026</p>

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO KARTONOWE – OPAKOWANIE POJEDYNCZE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Waylivra 285 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Wolanesorsen

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml roztworu zawiera 200 mg wolanesorsenu sodowego, co odpowiada 190 mg wolanesorsenu.
Każda jednorazowa ampułko-strzykawka zawiera 285 mg wolanesorsenu w 1,5 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Woda do wstrzykiwań, kwas solny i sodu wodorotlenek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 ampułko-strzykawka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Można przechowywać w temperaturze pokojowej przez okres do 6 tygodni.

Data pierwszego wyjęcia z lodówki:

Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Waylivra

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}
SN: {numer}
NN: {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO KARTONOWE – OPAKOWANIE ZBIORCZE (Z BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Waylivra 285 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Wolanesorsen

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml roztworu zawiera 200 mg wolanesorsenu sodowego, co odpowiada 190 mg wolanesorsenu.
Każda jednorazowa ampułko-strzykawka zawiera 285 mg wolanesorsenu w 1,5 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Woda do wstrzykiwań, kwas solny i sodu wodorotlenek

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Opakowanie zbiorcze: 4 (4 opakowania po 1) ampułko-strzykawki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do jednorazowego użytku
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Można przechowywać w temperaturze pokojowej przez okres do 6 tygodni.

Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Waylivra

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}
SN: {numer}
NN: {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

WEWNĘTRZNE PUDEŁKO KARTONOWE – OPAKOWANIE ZBIORCZE (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Waylivra 285 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Wolanesorsen

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml roztworu zawiera 200 mg wolanesorsenu sodowego, co odpowiada 190 mg wolanesorsenu.
Każda jednorazowa ampułko-strzykawka zawiera 285 mg wolanesorsenu w 1,5 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Woda do wstrzykiwań, kwas solny i sodu wodorotlenek

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
1 ampułko-strzykawka. Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do jednorazowego użytku
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Można przechowywać w temperaturze pokojowej przez okres do 6 tygodni.

Data pierwszego wyjęcia z lodówki:

Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Waylivra

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}
SN: {numer}
NN: {numer}

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPUŁKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Waylivra 285 mg roztwór do wstrzykiwań
Wolanesorsen
s.c.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1,5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Waylivra 285 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce Wolanesorsen

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Waylivra i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Waylivra
3. Jak stosować lek Waylivra
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Waylivra
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Waylivra i w jakim celu się go stosuje

Waylivra zawiera substancję czynną wolanesorsen, która pomaga w leczeniu zespołu rodzinnej chylomikronemii (FCS). FCS jest chorobą genetyczną, która powoduje we krwi nietypowo wysokie stężenie tłuszczów zwanych trójglicerydami. W ten sposób może prowadzić do zapalenia trzustki, powodując silny ból. Waylivra stosowana razem z dietą niskotłuszczową pomaga zmniejszyć stężenie trójglicerydów we krwi.

Lek Waylivra może zostać przepisany pacjentowi, który przyjmował wcześniej inne leki w celu obniżenia stężenia trójglicerydów we krwi, gdy nie były one skuteczne.

Lek Waylivra zostanie przepisany pacjentowi jedynie w przypadku, gdy stwierdzony u niego FCS zostanie potwierdzony badaniami genetycznymi oraz gdy ryzyko zapalenia trzustki jest wysokie.

Podczas leczenia lekiem Waylivra należy kontynuować zaleconą przez lekarza dietę o bardzo niskiej zawartości tłuszczu.

Lek jest przeznaczony dla pacjentów w wieku 18 lat i starszych.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Waylivra

Kiedy nie stosować leku Waylivra:

- jeśli pacjent ma uczulenie na wolanesorsen lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje małopłytkowość, co oznacza, że ma bardzo małą liczbę płytek we krwi (mniej niż $140 \times 10^9/l$). Można ją zaobserwować, gdy zatamowanie krwawienia

spowodowanego urazem trwa długo (zajmuje dłużej niż 5-6 minut w przypadku zadrapania skóry). Przed rozpoczęciem stosowania leku lekarz sprawdzi, czy powyższa sytuacja dotyczy pacjenta. Pacjent do tego momentu może nie zdawać sobie sprawy ani z występującego u niego schorzenia, ani z jego przyczyn.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji odnosi się do pacjenta lub jeśli pacjent nie ma pewności, należy powiedzieć o tym lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie przed zastosowaniem leku Waylivra.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed zastosowaniem leku Waylivra należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli u pacjenta występuje lub wystąpił którykolwiek z następujących problemów zdrowotnych:

- bardzo wysokie stężenie trójglicerydów, niezwiązane z FCS;
- mała liczba płytek krwi, rodzaju komórek krwi, które sklejając się, pomagają krwi krzepnąć (małopłytkowość); przed rozpoczęciem stosowania leku lekarz zleci badanie krwi w celu sprawdzenia liczby płytek;
- jakiegokolwiek problemy z wątrobą lub nerkami.

Badania krwi

Przed rozpoczęciem stosowania leku lekarz zleci wykonanie badania krwi w celu sprawdzenia liczby płytek, a następnie powtarzanie badania w regularnych odstępach czasu od momentu rozpoczęciu stosowania leku Waylivra w celu monitorowania liczby płytek.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy małej liczby płytek krwi, takie jak nietypowe lub długotrwałe krwawienie, czerwone plamy pojawiające się na skórze (zwane wybroczynami), niewyjaśnione siniaki, krwawienie, które nie ustępuje lub krwawienie z nosa, sztywność karku albo silny ból głowy.

Lekarz może również zlecić pacjentowi raz na 3 miesiące wykonanie badania krwi w celu wykrycia objawów uszkodzenia wątroby. Należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów uszkodzenia wątroby, takich jak zażółcenie skóry i białkówki oczu, ból lub obrzęk brzucha, nudności lub wymioty, splątanie lub ogólnie złe samopoczucie.

W razie konieczności lekarz może zmienić częstość przyjmowania leku lub przerwać leczenie na pewien czas. Konieczna może okazać się konsultacja u lekarza specjalisty zajmującego się chorobami krwi w celu oceny możliwości kontynuowania leczenia lekiem Waylivra.

Badania moczu

Lekarz może zlecić pacjentowi raz na 3 miesiące wykonanie badania moczu i (lub) krwi w celu wykrycia objawów uszkodzenia nerek. Należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów uszkodzenia nerek, takich jak obrzęk w okolicy kostek, nóg i stóp, oddawanie mniejszych niż zwykle ilości moczu, skrócony oddech, nudności, splątanie lub uczucie silnego zmęczenia i senność.

Dieta

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku należy stosować dietę mającą na celu obniżenie poziomu trójglicerydów we krwi.

Ważne jest, aby utrzymywać dietę obniżającą stężenie trójglicerydów podczas stosowania leku Waylivra.

Dzieci i młodzież

Nie stosować leku Waylivra, jeśli pacjent ma mniej niż 18 lat. Lek Waylivra nie został przebadany u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Lek Waylivra a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Ważne jest, aby poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- leki zapobiegające krzepnięciu krwi, np. kwas acetylosalicylowy, dipirydamol lub warfarynę;
- inne leki, które mają wpływ na krzepnięcie krwi, w tym niesteroidowe leki przeciwzapalne takie jak ibuprofen; leki stosowane w celu zapobiegania zawałom i udarom takie jak klopidogrel, tikagrelor i prasugrel; antybiotyki takie jak penicylina; leki takie jak ranitydyna (stosowana w celu zmniejszenia wydzielania kwasu solnego) i chinina (stosowana w leczeniu malarii);
- leki, które mogą powodować choroby wątroby takie jak paracetamol.

Stosowanie leku Waylivra z alkoholem

Nie jest znany wpływ alkoholu na działanie leku Waylivra. Należy unikać spożywania alkoholu podczas stosowania leku ze względu na ryzyko wystąpienia choroby dotyczącej wątroby.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Zaleca się unikanie stosowania produktu Waylivra w okresie ciąży.

Nie wiadomo, czy Waylivra przenika do mleka matki. Zaleca się, aby możliwość karmienia piersią omówić z lekarzem, który pomoże zdecydować, co jest najlepsze dla matki i dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Waylivra nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Zawartość sodu

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Waylivra

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz, zanim przepisze pacjentowi lek Waylivra, wykluczy występowanie innych przyczyn wysokiego stężenia trójglicerydów, takich jak cukrzyca lub problemy z tarczycą.

Lekarz poinformuje pacjenta, jak często należy przyjmować lek. W zależności od wyników badań krwi i moczu oraz występowania działań niepożądanych lekarz może zmienić częstość przyjmowania leku lub przerwać leczenie na pewien czas lub też całkowicie.

Pacjent lub jego opiekun zostanie przeszkolony w zakresie stosowania leku Waylivra zgodnie z instrukcjami zawartymi w tej ulotce. Produkt Waylivra należy wstrzykiwać podskórnym w sposób wskazany przez lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę oraz należy upewnić się, że wstrzyknięto całą objętość płynu ze strzykawki. Każda jednorazowa ampulko-strzykawka z lekiem podaje dawkę 285 mg w 1,5 ml.

Ważne, aby przed wykonaniem wstrzyknięcia leku przeczytać instrukcję dotyczącą podawania leku, zrozumieć ją i ściśle się do niej stosować.

Instrukcja dotycząca podawania leku znajduje się na końcu tej ulotki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Waylivra

W razie wstrzyknięcia zbyt dużej dawki leku Waylivra należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą albo niezwłocznie zgłosić się do szpitalnego oddziału ratunkowego, nawet jeśli objawy nie występują.

Pominięcie zastosowania leku Waylivra

W razie pominięcia dawki należy skontaktować się z lekarzem, aby dowiedzieć się, kiedy należy przyjąć kolejną dawkę. Jeśli została pominięta dawka leku i zauważono to w ciągu 48 godzin, pacjent powinien jak najszybciej wstrzyknąć pominiętą dawkę. Jeśli upłynęło więcej niż 48 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki i przyjąć kolejną dawkę zgodnie z ustalonym schematem dawkowania. Nie należy wstrzykiwać leku częściej niż jedną dawkę na 2 dni.

Przerwanie stosowania leku Waylivra

Nie przerywać stosowania leku Waylivra bez omówienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek wymienione działania niepożądane, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem:

- objawy, które mogłyby wskazywać na małą liczbę płytek we krwi (płytki krwi są komórkami odgrywającymi ważną rolę w procesie krzepnięcia krwi); Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy małej liczby płytek krwi, takie jak nietypowe lub długotrwałe krwawienie, czerwone plamy pojawiające się na skórze (zwane wybroczynami), niewyjaśnione siniaki, krwawienie, które nie ustępuje lub krwawienie z nosa, sztywność karku albo silny ból głowy.

Inne działania niepożądane

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- reakcje w miejscu podania (ból, zaczerwienienie, ciepło, suchość, obrzęk, świąd, mrowienie, stwardnienie, wypryski, zasinienie, krwawienie, drętwienie, przebarwienie lub pieczenie w miejscu podania); Pacjent może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji w miejscu podania, jeśli poczeka, aby lek przed wstrzyknięciem osiągnął temperaturę pokojową oraz przykładając lód w miejscu wkłucia po podaniu leku.

Często (mogą wystąpić do 1 na 10 osób)

- nietypowo duża lub mała liczba białych krwinek wykazana w badaniach krwi;
- łatwe lub nadmierne siniaczenie albo powstawanie siniaków bez oczywistej przyczyny;
- krwawienie podskórne, objawiające się jako wysypka, krwawienie z dziąseł lub jamy ustnej, krew w moczu lub stolcu, krwawienie z nosa lub wyjątkowo obfita miesiączka;
- reakcja alergiczna, której objawami są wysypka skórna, sztywność stawów lub gorączka;
- krew lub białko w moczu;
- zmiany w wynikach niektórych badań krwi, w tym:
 - o wzrost poziomu niektórych składników krwi: kreatyniny, mocznika, aminotransferaz, enzymów wątrobowych;
 - o wzrost czasu krzepnięcia;
 - o spadek stężenia hemoglobiny;
 - o spadek szybkości przepływu krwi przez nerki.
- cukrzyca, której objawami są zwiększone pragnienie, częste oddawanie moczu (szczególnie w nocy), skrajny głód, silne zmęczenie i niewyjaśniona utrata masy ciała;
- trudności ze snem;

- ból głowy, drętwienie, uczucie mrowienia lub kłucia i szczypania, ogólne uczucie osłabienia lub omdlenie, zawroty głowy lub drżenie;
- zaburzenia widzenia takie jak błyski światła lub krótkka, chwilowa utrata widzenia w jednym oku, krwawienie podspojówkowe lub nieostre widzenie;
- wysokie ciśnienie krwi;
- uderzenie gorąca, zwiększona potliwość, nocne poty, dreszcze, uczucie gorąca, ból, choroba grypopodobna lub ogólne złe samopoczucie;
- kaszel, problemy z oddychaniem, niedrożny nos, obrzęk gardła, świszczący oddech;
- nudności lub wymioty, suchość w ustach, biegunka, obrzęk szyi, twarzy lub dziąseł, ból lub opuchnięcie brzucha, niestrawność;
- zaczerwienienie skóry, wysypka, wypryski, zgrubienie, bliznowacenie lub swędzenie skóry zwane pokrzywką;
- ból mięśni, ból rąk lub stóp, ból lub sztywność stawów, ból pleców, ból szyi, ból szczęki, skurcze mięśni lub bóle innych części ciała;
- silne zmęczenie (znużenie), osłabienie lub brak energii, zatrzymywanie płynów, ból w klatce piersiowej (niezwiązany z sercem).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Waylivra

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie strzykawki po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Produkt Waylivra można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30°C) w oryginalnym pudełku tekturowym do 6 tygodni po wyjęciu z lodówki. W tym okresie lek może być przechowywany zgodnie z zapotrzebowaniem zarówno w temperaturze pokojowej, jak i ponownie umieszczony w lodówce. Datę pierwszego wyjęcia opakowania z lodówki należy zapisać we wskazanym miejscu na zewnętrznym pudełku tekturowym. Jeśli w ciągu 6 tygodni od pierwszego wyjęcia z lodówki lek nie zostanie zużyty, należy go wyrzucić. Jeśli w ciągu 6 tygodni przechowywania w temperaturze pokojowej minie termin ważności umieszczony na etykiecie strzykawki, strzykawki nie należy używać i trzeba ją wyrzucić.

Nie używać leku, jeśli roztwór jest mętny lub zawiera cząstki stałe; powinien być przezroczysty i w kolorze od bezbarwnego do jasnożółtego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Waylivra

Substancją czynną leku jest wolanesorsen. Każda jednorazowa ampułko-strzykawka zawiera 285 mg wolanesorsenu w 1,5 ml roztworu.

Pozostałe składniki to: woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek i kwas solny (w celu dostosowania pH, patrz punkt 2, „Zawartość sodu”).

Jak wygląda lek Waylivra i co zawiera opakowanie

Produkt Waylivra dostarczany jest jako jednorazowa strzykawka z igłą i osłonką igły, wypełniona przezroczystym roztworem w kolorze bezbarwnym do jasnożółtego, w tekturowym pudełku. Strzykawka jest napełniona fabrycznie, aby po pełnym naciśnięciu tłoka dostarczyć 1,5 ml roztworu.

Lek Waylivra jest dostępny w pudełku zawierającym 1 ampułko-strzykawkę albo jako opakowanie zbiorcze zawierające 4 ampułko-strzykawki (4 opakowania pojedyncze po 1 ampułko-strzykawce).

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu/>

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

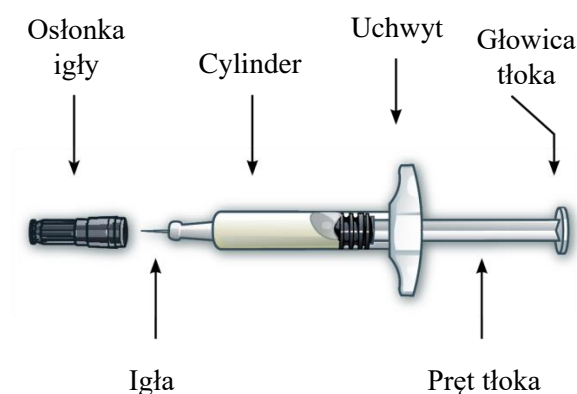
Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

Instrukcja dotycząca podawania leku

Lek Waylivra jest przeznaczony do wstrzyknięcia podskórnego za pomocą jednorazowej ampułko-strzykawki.

Nie podawać leku Waylivra, dopóki procedura opisana poniżej nie jest całkowicie zrozumiała. W razie jakichkolwiek pytań dotyczących stosowania leku Waylivra należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Elementy ampułko-strzykawki

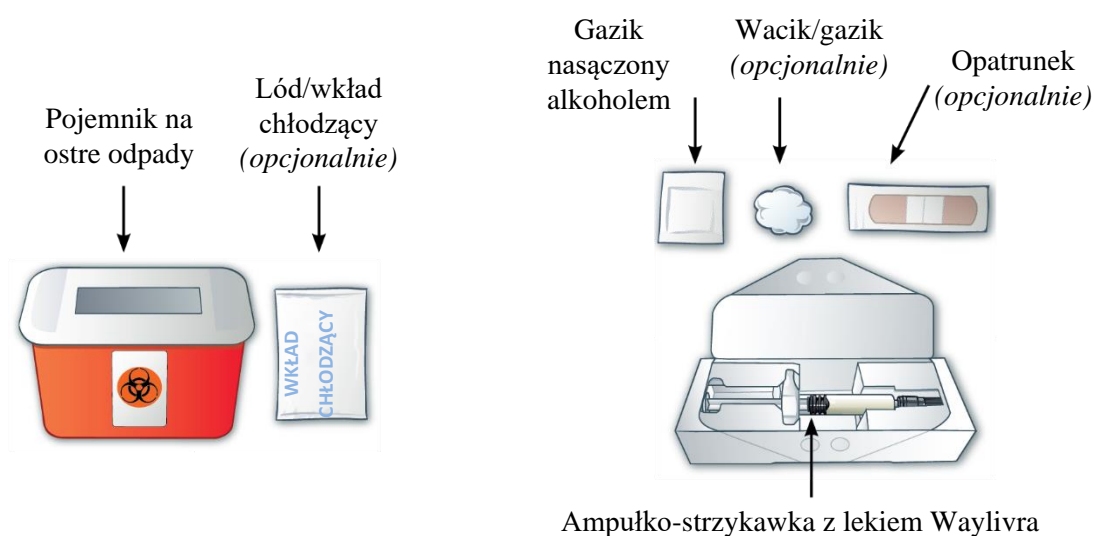


Przygotowanie do wstrzyknięcia

1. Umycie rąk i przygotowanie niezbędnych materiałów

Należy dokładnie umyć ręce mydłem (co najmniej 3 minuty) i dobrze je wysuszyć.

Na czystej, płaskiej, dobrze oświetlonej powierzchni umieścić następujące przedmioty (Rysunek A).



Rysunek A

2. Odczekanie, aż lek w strzykawce osiągnie temperaturę pokojową

Jeśli strzykawka znajdowała się w lodówce, należy wyjąć ją z lodówki co najmniej 30 minut przed wstrzyknięciem, aby osiągnęła temperaturę pokojową.

Wstrzyknięcie zimnego płynu może powodować reakcje w miejscu podania, takie jak ból, zaczerwienienie lub obrzęk.

Strzykawki **nie** ogrzewać w żaden inny sposób, np. za pomocą mikrofalówki lub w ciepłej wodzie.



Rysunek B

3. Sprawdzenie terminu ważności

Sprawdzić termin ważności na opakowaniu.

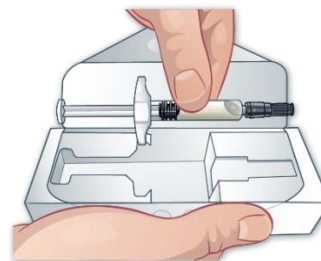
Termin ważności na opakowaniu odnosi się do okresu przydatności leku do użycia podczas przechowywania w lodówce.

Datę pierwszego wyjęcia opakowania z lodówki należy zapisać we wskazanym miejscu na zewnętrznym pudełku tekturowym.

Nie stosować leku Waylivra po upływie terminu ważności lub jeśli był przechowywany dłużej niż 6 tygodni w temperaturze pokojowej. Należy zadzwonić do swojego lekarza lub farmaceuty w celu uzyskania nowego leku.

4. Wyjęcie strzykawki i sprawdzenie leku

Otworzyć opakowanie i chwytając za cylinder strzykawki, wyjąć ją prosto do góry (Rysunek C).

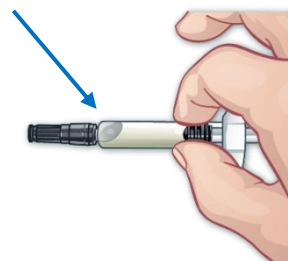


Rysunek C

Skontrolować płyn w strzykawce. Lek powinien być przezroczysty do jasnożółtego w kolorze. Obecność dużego pęcherzyka powietrza jest zjawiskiem normalnym (Rysunek D).

Nie próbować usuwać pęcherzyka powietrza przed wstrzyknięciem. Wstrzyknięcie roztworu z pęcherzykiem powietrza jest nieszkodliwe.

Nie używać ampułko-strzykawki, jeśli płyn jest mętny lub zawiera pływające cząstki.



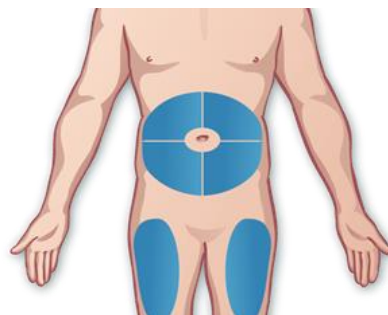
Rysunek D

5. Wybór miejsca wstrzyknięcia

W razie samodzielnego wstrzykiwania leku:

brzuch – okolice brzucha jak na rysunku, z wyjątkiem około 5-centymetrowego obszaru wokół pępka.

uda – przednia, środkowa powierzchnia ud jak na rysunku (Rysunek E).



Rysunek E

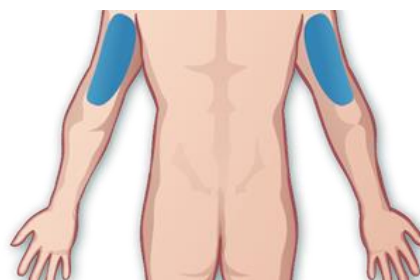
Jeśli wstrzyknięcie jako opiekun wykonuje się innej osobie, oprócz wyżej wymienionych dodatkowo:

ramiona – tył górnej części ramienia jak na rysunku (Rysunek F).

Wszystkie wstrzyknięcia:

Każde kolejne wstrzyknięcie należy wykonać w innym miejscu.

Należy unikać wstrzykiwania leku w okolicy talii, gdzie obszar wstrzyknięcia narażony jest na ocieranie lub ucisk ze strony ubrań.



Rysunek F

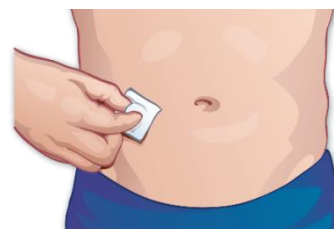
Nie wstrzykiwać leku w miejsca, w których znajdują się tatuaże, pieprzyki, blizny, znamiona, zasinienia, miejsca z wysypką lub gdzie skóra jest delikatna, zaczerwieniona, zgrubiała, uszkodzona, poparzona lub występuje stan zapalny.

Należy porozmawiać z wykwalifikowanym fachowym pracownikiem personelu medycznego, jeśli nie ma pewności, gdzie należy wykonać wstrzyknięcie.

Wstrzykiwanie

6. Przygotowanie miejsca wkłucia

Oczyścić wybrane miejsce wkłucia za pomocą gazika nasączonego alkoholem (Rysunek G).



Rysunek G

7. Zdjęcie osłonki igły

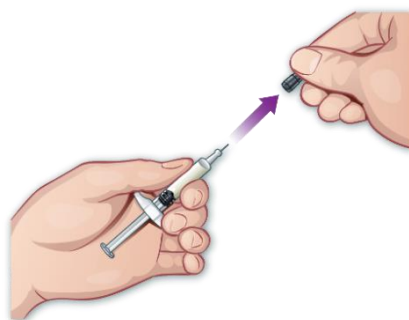
Zdjąć osłonkę igły, przytrzymując cylinder strzykawki z igłą skierowaną w kierunku od siebie i ściągnąć osłonkę igły prosto do góry (Rysunek H).

Na końcówce igły może pojawić się kropla płynu. Jest to zjawiskiem normalnym.

Nie dotykać pręta ani głowicy tłoka podczas zdejmowania osłonki igły.

Nie używać ampulko-strzykawki, jeśli igła wydaje się być uszkodzona.

Nie używać ampulko-strzykawki, jeśli po zdjęciu igły została upuszczona.



Rysunek H

8. Ściśnięcie skóry

Używając wolnej ręki, ścisnąć skórę wokół miejsca wstrzyknięcia (Rysunek I).



Rysunek I

9. Wbicie igły

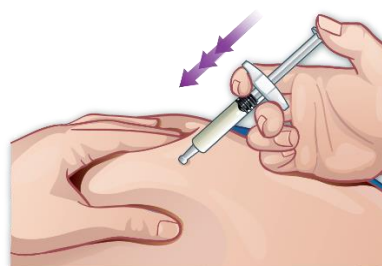
Wprowadzić igłę w miejsce wstrzyknięcia szybkim, zdecydowanym ruchem, nie dotykając głowicy tłoka. Igła powinna być umieszczona pod kątem 45 stopni względem powierzchni skóry (Rysunek J).



Rysunek J

10. Wstrzyknięcie leku Waylivra

Wstrzyknąć płyn, przytrzymując kciukiem tłok strzykawki i **powoli nacisnąć** tłok do oporu, aż strzykawka całkowicie się opróżni (Rysunek K i L).



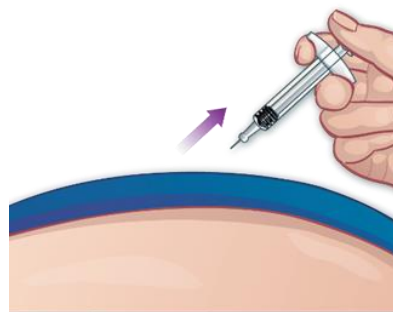
Rysunek K



Rysunek L

11. Wyjęcie igły

Wyjąć igłę z miejsca wstrzyknięcia, wyciągając ją pod tym samym kątem, pod którym została wbita (Rysunek M).



Rysunek M

Po wstrzyknięciu

12. Wyrzucenie zużytej strzykawki do pojemnika na ostre odpady

Zużyta strzykawkę należy zgodnie ze wskazówkami fachowego personelu medycznego wyrzucić niezwłocznie po wykonaniu wstrzyknięcia, zazwyczaj do pojemnika na ostre odpady (Rysunek N), wykonując opisane dalej czynności.

Po wykonaniu wstrzyknięcia wyrzucić osłonkę igły.

Nie nakładać ponownie osłonki na strzykawkę.

Jeśli pacjent nie posiada pojemnika na ostre odpady, może użyć pojemnika domowego, który:

- wykonany jest z wytrzymałego tworzywa sztucznego,
- zamykany jest za pomocą dobrze dopasowanej, odpornej na przebicie pokrywy, bez ryzyka, że ostry przedmiot wypadnie,
- znajduje się w stabilnej, pionowej pozycji podczas użytkowania,
- jest szczelny,
- jest odpowiednio oznakowany etykietą, na której widnieje ostrzeżenie przed niebezpiecznymi odpadami, jakie znajdują się wewnątrz pojemnika.

Gdy pojemnik na ostre odpady zapełni się, konieczne będzie jego usunięcie zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi właściwego usuwania ostrych odpadów. Mogą istnieć specjalne lokalne



Rysunek N

przepisy dotyczące sposobu wyrzucania zużytych igieł i strzykawk. Więcej informacji na temat usuwania ostrych odpadów w danym miejscu zamieszkania można uzyskać u farmaceuty lub na stronie internetowej lokalnego samorządu w zakresie ochrony zdrowia (jeśli jest dostępna).

Nie wyrzucać zużytego pojemnika na ostre odpady do domowych pojemników na odpadki.

Nie używać zużytego pojemnika na ostre odpady ponownie.

Pojemnik na ostre odpady należy zawsze przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci i zwierząt domowych.

13. Zabezpieczenie miejsca wkłucia

Jeśli w miejscu wstrzyknięcia leku pojawi się krew, lekko ucisnąć miejsce wkłucia jałowym wacikiem lub gazikiem i w razie potrzeby założyć opatrunek (Rysunek O).

Nie pocierać miejsca wkłucia po wstrzyknięciu leku.



Rysunek O

Można także przyłożyć lód w miejscu wstrzyknięcia, aby zmniejszyć ból, zaczerwienienie czy dyskomfort (Rysunek P).



Rysunek P

Przechowywanie

Informacje dotyczące przechowywania

Ampułko-strzykawkę z lekiem od momentu otrzymania leku Waylivra należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w lodówce (2°C – 8°C).

Lek Waylivra można przechowywać w temperaturze pokojowej (8°C – 30°C) w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem przez okres do 6 tygodni. W ciągu tych 6 tygodni lek może być przechowywany zarówno w temperaturze pokojowej, jak i ponownie umieszczony w lodówce.

Nie zamrażać ampułko-strzykawkę z lekiem Waylivra.

Nie wyjmować strzykawkę z opakowania ani usuwać osłonki z igły, dopóki nie jest się gotowym do wykonania wstrzyknięcia.

Jeśli lek nie zostanie zużyty w ciągu 6 tygodni od pierwszego wyjęcia z lodówki, należy go niezwłocznie wyrzucić. Dla pewności należy sprawdzić datę zapisaną na opakowaniu.