

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Waylivra 285 mg solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém 200 mg de volanesorseno de sódio, equivalente a 190 mg de volanesorseno.

Cada seringa pré-cheia de dose única contém 285 mg de volanesorseno em 1,5 ml de solução.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução límpida, incolor a amarelada, com um pH de aproximadamente 8 e osmolalidade de 363 -485 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Waylivra é indicado como adjuvante da dieta em doentes adultos com síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) geneticamente confirmada e com risco elevado de pancreatite, cuja resposta a dieta e a terapêutica de redução de triglicédeos demonstrou ser inadequada.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O tratamento deve ser iniciado por e mantido sob supervisão de um médico experiente no tratamento de doentes com SQF. Antes de se iniciar o tratamento com Waylivra devem-se excluir, ou tratar adequadamente, as causas secundárias de hipertrigliceridemia (por exemplo, diabetes não controlada, hipotiroidismo).

A dose inicial recomendada é de 285 mg em 1,5 ml administrados por injeção subcutânea uma vez por semana durante 3 meses. Após 3 meses, a frequência da dose deve ser reduzida para 285 mg de 2 em 2 semanas.

No entanto, o tratamento deve ser descontinuado em doentes com uma redução dos triglicéridos séricos < 25% ou que não atinjam os triglicéridos séricos abaixo de 22,6 mmol/L após 3 meses com 285 mg de volanesorseno por semana.

Após 6 meses de tratamento com volanesorseno, deve-se considerar um aumento da frequência da dose para 285 mg por semana caso a resposta seja inadequada em termos de redução sérica de triglicédeos, conforme avaliação pelo especialista supervisor e com a condição da contagem das plaquetas estar no intervalo normal. Os doentes devem voltar a ser reduzidos para 285 mg de 2 em 2

semanas se a dose mais elevada de 285 mg, uma vez por semana, não proporcionar uma redução adicional significativa dos triglicéridos após 9 meses.

Os doentes devem ser informados para administrar a injeção no mesmo dia da semana de acordo com a frequência de administração determinada pelo médico.

Se o doente falhar uma dose e der por isso dentro de 48 horas, deve ser informado de que deverá administrar a dose em falta o mais rapidamente possível. Se o doente não reparar na falha da dose no prazo de 48 horas, então essa dose deve ser ignorada, devendo ser administrada a próxima injeção planeada.

Monitorização de plaquetas e ajustes da dose

Antes do início do tratamento, deve determinar-se a contagem de plaquetas. Se a contagem das plaquetas for inferior a $140 \times 10^9/L$, deve ser feita uma nova medição aproximadamente uma semana depois, para reavaliação. Se a contagem das plaquetas permanecer inferior a $140 \times 10^9/L$ após a segunda medição, Waylivra não deve ser iniciado (ver secção 4.3).

Após o início do tratamento, deve realizar-se a monitorização dos níveis de plaquetas dos doentes pelo menos a cada duas semanas, dependendo dos níveis de plaquetas.

O tratamento e a monitorização devem ser ajustados de acordo com os valores laboratoriais indicados na tabela 1.

Para qualquer doente cujo tratamento tenha sido suspenso ou descontinuado devido a trombocitopenia grave, os benefícios e os riscos do regresso ao tratamento depois de a contagem de plaquetas ser $\geq 100 \times 10^9/L$ deve ser cuidadosamente ponderado. No caso de doentes cujo tratamento foi descontinuado, deve ser consultado um hematologista antes de se retomar o tratamento.

Tabela 1. Recomendações de monitorização e tratamento com Waylivra

Contagem das plaquetas ($\times 10^9/L$)	Dose (seringa pré- cheia de 285 mg)	Frequência de monitorização
Normal (≥ 140)	Dose inicial: Semanalmente Após 3 meses: A cada 2 semanas	A cada 2 semanas
100 a 139	A cada 2 semanas	Semanalmente
75 a 99	Pausa durante um período ≥ 4 semanas, retomando o tratamento quando a contagem de plaquetas for $\geq 100 \times 10^9/L$	Semanalmente
50 a 74 ^a	Pausa durante um período ≥ 4 semanas, retomando o tratamento quando a contagem de plaquetas for $\geq 100 \times 10^9/L$	Semana cada 2-3 dias
Menos de 50 ^{a,b}	Descontinuar o tratamento Recomendada terapêutica com glucocorticoides	Diariamente

^a Ver secção 4.4 para recomendações quanto ao uso de fármacos antiplaquetários/anti-inflamatórios não esteroides (AINES)/anticoagulantes.

^b É necessário consultar um hematologista para reconsiderar o equilíbrio benefício/risco nos possíveis tratamento seguintes com volanesorseno.

Populações especiais

População idosa

Não é necessário ajuste da dose inicial para doentes idosos. Os dados clínicos para doentes com 65 ou mais anos são limitados (ver secções 5.1 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. A segurança e a eficácia em doentes com compromisso renal grave não foram estabelecidas, pelo que estes doentes devem ser cuidadosamente observados.

Compromisso hepático

Este medicamento não foi estudado em doentes com compromisso hepático. O medicamento não é metabolizado pelo sistema enzimático do citocromo P450 no fígado, pelo que é improvável que o ajuste da dose seja necessário em doentes com compromisso hepático.

População pediátrica

A segurança e a eficácia deste medicamento em crianças e em adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Este medicamento destina-se exclusivamente a utilização por via subcutânea. Não deve ser administrado por via intramuscular nem intravenosa.

Cada seringa pré-cheia destina-se a uma única utilização.

Waylivra deve ser inspecionado visualmente antes da administração. A solução deve estar límpida e ser incolor a amarelada. Se a solução estiver turva ou contiver partículas visíveis, o conteúdo não pode ser injetado e o medicamento deve ser devolvido à farmácia.

A primeira injeção administrada pelo doente ou prestador de cuidados deve ser feita sob orientação de um profissional de saúde qualificado. Os doentes e/ou os prestadores de cuidados devem receber formação sobre a administração deste medicamento de acordo com o folheto informativo do doente.

Antes da injeção, deve aguardar-se que a seringa pré-cheia alcance a temperatura ambiente. A seringa deve ser retirada do local de refrigeração (2 °C a 8 °C) pelo menos 30 minutos antes da utilização. Não se deve utilizar outros métodos de aquecimento. É normal que se observe uma grande bolha de ar. Não se deve tentar remover a bolha de ar.

É importante alternar os locais de injeção. Os locais de injeção incluem o abdómen, a região superior da coxa ou a zona superior externa do braço. Se injetada na zona superior do braço, a injeção deve ser administrada por outra pessoa. A injeção deve ser evitada na cintura e noutros locais onde possa haver pressão ou fricção do vestuário. Este medicamento não deve ser injetado em tatuagens, sinais, sinais de nascimento, equimoses, erupções cutâneas ou em zonas onde a pele esteja dolorosa à palpação, vermelha, endurecida, com equimoses, lesada, queimada ou inflamada.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Trombocitopenia crónica ou inexplicada. O tratamento não deve ser iniciado em doentes com trombocitopenia (contagem de plaquetas < 140 x 10⁹/L).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Trombocitopenia

Waylivra é muito frequentemente associado a reduções na contagem de plaquetas de doentes com SQF, o que pode causar trombocitopenia (ver secção 4.8). Doentes com peso corporal mais baixo (inferior a 70 kg) podem estar mais propensos a trombocitopenia durante o tratamento com este medicamento. A monitorização cuidadosa da trombocitopenia é importante durante o tratamento com

este medicamento em doentes com SQF (ver secção 4.2). As recomendações de ajustes para monitorização da frequência e da posologia são especificadas na tabela 1 (ver secção 4.2).

Para níveis de plaquetas $< 75 \times 10^9/L$, deve considerar-se a descontinuação de medicamentos antiagregantes plaquetários/AINES/anticoagulantes. O tratamento com estes medicamentos tem de ser descontinuado com níveis de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$ (ver secção 4.5).

Os doentes devem ser avisados de que deverão informar imediatamente o seu médico se apresentarem qualquer sinal de hemorragia, que pode incluir petéquias, equimoses espontâneas, hemorragia subconjuntival ou outra hemorragia invulgar (incluindo hemorragias nasais e gengivais, nas fezes ou menstruação anormalmente abundante), rigidez cervical, cefaleia grave atípica ou qualquer hemorragia prolongada.

Níveis de LDL-C

Com o tratamento com Waylivra, os níveis de LDL-C podem aumentar, embora permaneçam habitualmente dentro do intervalo normal.

Toxicidade renal

Foi observada toxicidade renal após administração de volanesorseno e outros oligonucleótidos antisense por via subcutânea e intravenosa. Recomenda-se a monitorização trimestral de rotina, através de tiras de teste para urina, de evidência de nefrotoxicidade. No caso de resultado positivo, deve-se realizar uma avaliação mais ampla da função renal, incluindo a creatinina sérica, e uma recolha de 24 horas para quantificar a proteinúria e avaliar a depuração da creatinina. O tratamento deve ser descontinuado se se verificar proteinúria de 500 mg/24 horas, ou se se verificar um aumento da creatinina sérica $\geq 0,3 \text{ mg/dL}$ ($26,5 \text{ }\mu\text{mol/L}$) $>$ LSN ou se a depuração da creatinina estimada pela equação CKD-EPI for $\leq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. O tratamento também deve ser descontinuado para quaisquer sintomas clínicos ou sinais de compromisso renal, pendentes das avaliações anteriores de confirmação.

Hepatotoxicidade

Foram observadas elevações das enzimas hepáticas após administração de outros oligonucleótidos antisense por via subcutânea e intravenosa. A monitorização da hepatotoxicidade através das enzimas hepáticas séricas e da bilirrubina deve ser avaliada trimestralmente. O tratamento deve ser descontinuado se houver um único aumento de ALT ou AST $> 8 \times$ LSN ou um aumento $> 5 \times$ LSN, que persista por ≥ 2 semanas, ou aumentos inferiores de ALT ou AST associados a bilirrubina total $> 2 \times$ LSN ou INR $> 1,5$. O tratamento também deve ser descontinuado para quaisquer sintomas clínicos ou sinais de compromisso hepático ou hepatite.

Imunogenicidade e inflamação

Não foi associada nenhuma evidência de alteração do perfil de segurança ou da resposta clínica à presença de anticorpos antifármaco. Se houver suspeita de formação de anticorpos antifármaco com um efeito clinicamente significativo, contacte o titular da autorização de introdução no mercado para discutir a realização de teste de anticorpos.

A monitorização da inflamação deve ser avaliada trimestralmente através da avaliação da velocidade de sedimentação de eritrócitos (VS).

Teor em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose de 285 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos clínicos de interação medicamentosa.

Não se esperam interações farmacocinéticas clinicamente relevantes entre o volanesorseno e substratos, indutores ou inibidores das enzimas citocromo P450 (CYP) e transportadores de fármacos. Não se sabe se a diminuição dos triglicéridos pelo volanesorseno e a potencial diminuição subsequente na inflamação originam a normalização da expressão da enzima CYP.

Em estudos clínicos, este medicamento foi utilizado em combinação com fibratos e óleos de peixe sem nenhum impacto na farmacodinâmica ou farmacocinética do medicamento. Não foram notificados acontecimentos adversos relacionados com interações farmacológicas durante o programa clínico, contudo, esta conclusão baseia-se em dados limitados.

Não se conhece o efeito da administração concomitante deste medicamento com álcool ou medicamentos conhecidos como tendo potencial de hepatotoxicidade (p. ex., paracetamol). Em caso de desenvolvimento de sinais e sintomas de hepatotoxicidade, a utilização do medicamento hepatotóxico deve ser descontinuada.

Agentes antitrombóticos e medicamentos que podem diminuir a contagem de plaquetas

Não se sabe se o risco de hemorragia é aumentado pelo uso concomitante de volanesorseno com agentes antitrombóticos ou medicamentos que possam diminuir a contagem de plaquetas ou afetar a função plaquetária. A descontinuação de medicamentos antiagregantes plaquetários/AINES/anticoagulantes deve ser considerada para níveis de plaquetas $< 75 \times 10^9/L$, devendo o tratamento com estes medicamentos ser interrompido em níveis de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$ (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de volanesorseno em mulheres grávidas.

Estudos realizados em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização deste medicamento durante a gravidez.

Amamentação

Em estudos não clínicos, os níveis de volanesorseno no leite foram muito baixos em ratinhas lactantes. Dados de farmacodinâmica/toxicidade em animais demonstraram a excreção de quantidades muito baixas de volanesorseno no leite (ver secção 5.3). Devido à fraca biodisponibilidade oral deste medicamento, considera-se improvável que estas concentrações baixas no leite resultem em exposição sistémica decorrente da amamentação.

Não se sabe se o volanesorseno ou os respetivos metabolitos são excretados no leite humano.

Não se pode excluir um risco para o recém-nascido.

Tem de ser tomada uma decisão em relação à descontinuação da amamentação ou à descontinuação/abstenção da terapêutica tendo em consideração o benefício da amamentação para o bebé e os benefícios terapêuticos para a mulher.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados clínicos sobre o efeito deste medicamento na fertilidade humana. O volanesorseno não teve efeito na fertilidade de ratinhos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do volanesorseno sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em estudos clínicos com doentes com SQF, as reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento foram diminuição da contagem de plaquetas que ocorreu em 29% dos doentes, trombocitopenia que ocorreu em 21% dos doentes (ver secção 4.4) e reações no local de injeção, que ocorreram em 82% dos doentes em estudos principais.

Lista de reações adversas em tabela

A tabela 2 apresenta as reações adversas ocorridas em estudos de Fase 3 em doentes com SQF a receber volanesorseno por via subcutânea.

A frequência das reações adversas é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10\ 000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente da gravidade.

Tabela 2: Resumo das reações adversas em estudos clínicos em doentes com SQF (N = 87)

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes	Frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia	Leucopenia Linfopenia Eosinofilia Púrpura trombocitopénica idiopática Hematoma espontâneo
Doenças endócrinas		Reação de imunização Hipersensibilidade Reação tipo doença do soro
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diabetes mellitus
Doenças do foro psiquiátrico		Insónias
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Síncope Hipoestesia Pré-síncope Enxaqueca retiniana Tonturas Tremores
Afeções oculares		Hemorragia conjuntival Visão turva
Vasculopatias		Hipertensão Hemorragia Hematoma Afrontamentos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia Edema faríngeo Sibilos Epistaxe Tosse Congestão nasal
Doenças gastrointestinais		Náuseas Diarreia

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes	Frequentes
		Vômitos Distensão abdominal Dor abdominal Boca seca Hemorragia gengival Hemorragia bucal Aumento da glândula parótida Dispepsia Edema gengival
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Eritema Prurido Erupção cutânea Urticária Hiperidrose Petéquias Equimose Suores noturnos Pápulas Hipertrofia cutânea Edema facial
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia	Artralgia Dor nas extremidades Artrite Dor musculoesquelética Dor dorsolombar Dor cervical Dor mandibular Espasmos musculares Rigidez articular Miosite Atrite periférica
Doenças renais e urinárias		Hematuria Proteinúria
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Eritema no local de injeção Dor no local de injeção Inchaço no local de injeção Descoloração do local de injeção Endurecimento do local de injeção Prurido no local de injeção Equimose no local de injeção Arrepios Edema do local de injeção	Hematoma no local de injeção Astenia Fadiga Reação no local de injeção Pirexia Hipostesia no local de injeção Hemorragia no local de injeção Aquecimento do local de injeção Secura no local de injeção Palidez no local de injeção Urticária no local de injeção Vesículas no local de injeção Mal-estar Sensação de calor Doença de tipo gripal Desconforto no local de injeção Inflamação no local de injeção Massa no local de injeção Edema Dor

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes	Frequentes
		Parestesia no local de injeção Descamação no local de injeção Pápulas no local de injeção Reação cutânea no local de injeção Dor torácica não-cardíaca Hemorragia no local de punção vascular
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição da contagem de plaquetas	Diminuição da hemoglobina Diminuição da contagem de glóbulos brancos Aumento dos níveis de creatinina no sangue Aumento da ureia no sangue Diminuição da depuração renal da creatinina Aumento das enzimas hepáticas Aumento do rácio internacional normalizado Aumento das transaminases
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Contusão

Descrição de reações adversas selecionadas

Trombocitopenia

No estudo principal de Fase 3 realizado em doentes com SQF (estudo APPROACH), foram observadas reduções nas contagens de plaquetas para valores abaixo do normal ($140 \times 10^9/L$) em 75% dos doentes com SQF tratados com volanesorseno e em 24% dos doentes que receberam placebo; foram observadas reduções confirmadas para valores inferiores a $100 \times 10^9/L$ em 47% dos doentes tratados com volanesorseno em comparação com doentes que receberam placebo. No estudo APPROACH, 5 doentes que descontinuaram a terapêutica devido aos níveis de plaquetas incluíram 2 doentes com contagens de plaquetas $< 25 \times 10^9/L$ e 3 com contagens de plaquetas entre $50 \times 10^9/L$ e $75 \times 10^9/L$. Neste estudo, também foi notificada diminuição da contagem de plaquetas em 11 (33%) *versus* 1 (3%) doentes, e trombocitopenia em 4 (12%) *versus* zero doentes tratados com volanesorseno em comparação com placebo, respetivamente.

De modo geral, na extensão em regime aberto (CS7), foram observadas diminuições confirmadas na contagem de plaquetas abaixo do normal ($140 \times 10^9/L$) em 52 (79%) doentes, incluindo 37 (74%) doentes no grupo sem tratamento prévio. No total, foram observadas diminuições confirmadas para menos de $100 \times 10^9/L$ em 33 (50%) doentes, incluindo 24 (48%) doentes sem tratamento prévio. Na extensão em regime aberto, o fármaco foi descontinuado em 11 doentes devido a trombocitopenia e acontecimentos relacionados com plaquetas. Nenhum destes doentes apresentou acontecimentos hemorrágicos importantes e todos recuperaram a contagem plaquetária normal após descontinuação do fármaco e administração de glicocorticoides quando indicado do ponto de vista médico. Neste estudo de extensão em regime aberto, foi notificada diminuição da contagem de plaquetas em 16 (24%) doentes e trombocitopenia em 14 (21%) doentes.

Nos dados combinados do estudo APPROACH e do estudo CS7, foi notificada diminuição da contagem de plaquetas em 25 (29%) doentes e trombocitopenia em 18 (21%) doentes.

Imunogenicidade

Nos estudos clínicos de Fase 3 (CS16 e APPROACH), 16% e 33% dos doentes tratados com volanesorseno tiveram um resultado positivo no teste de anticorpos antifármaco durante o tratamento de 6 e 12 meses, respetivamente. Não foi associada nenhuma evidência de alteração do perfil de segurança ou da resposta clínica à presença de anticorpos antifármaco; contudo, esta conclusão baseia-se em dados de longo prazo limitados (ver secção 4.4).

Reações no local de injeção

As reações no local de injeção, definidas como reação cutânea local no local de injeção que persistam durante mais de 2 dias, ocorreram em 79% dos doentes tratados com volanesorseno no estudo APPROACH e em 81% dos doentes na sua extensão em regime aberto (CS7).). Em ambos os estudos, ocorreram reações no local de injeção em 80% dos doentes tratados com volanesorseno. Estas reações locais foram, na sua maioria, ligeiras e consistiram tipicamente em 1 ou mais das seguintes: eritema, dor, prurido ou edema local. As reações no local de injeção não ocorreram com todas as injeções e levaram à descontinuação de um doente do estudo APPROACH e de um doente da extensão em regime aberto (CS7) .

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Não há experiência clínica de sobredosagem com este medicamento. Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente observados, devendo ser administrado tratamento de suporte, conforme adequado. Espera-se que os sintomas de sobredosagem se limitem aos sintomas constitucionais e a reações no local de injeção.

É improvável que a hemodiálise seja benéfica, dado que o volanesorseno é rapidamente distribuído para dentro das células.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antidiislipidémicos, outros antidiislipidémicos, código ATC: C10AX18

Mecanismo de ação

O volanesorseno é um oligonucleótido antisense concebido para inibir a formação da apoC-III, uma proteína reconhecida por regular tanto o metabolismo dos triglicéridos como a depuração hepática das quilomicra e de outras lipoproteínas ricas em triglicéridos. A ligação seletiva do volanesorseno ao ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) da apoC-III dentro da região 3' não traduzida, na posição de bases 489-508, origina a degradação do mRNA. Esta ligação impede a tradução da proteína apoC-III, removendo, assim, um inibidor da depuração de triglicéridos e ativando o metabolismo através de uma via independente de LPL.

Efeitos farmacodinâmicos

Efeitos de Waylivra nos parâmetros lipídicos

Em doentes com SQF no estudo clínico de Fase 3 APPROACH, Waylivra reduziu os níveis de triglicéridos em jejum, colesterol total, colesterol não-HDL, apoC-III, apoB-48 e triglicéridos nas quilomicra e aumentou o LDL-C, o HDL-C e a apoB (ver tabela 3).

Tabela 3: Valor inicial e alteração percentual médios dos parâmetros lipídicos desde o início do tratamento até ao 3.º mês

Parâmetro lipídico (g/l para apoC-III, apoB e apoB-48; mmol/l para colesterol e triglicéridos)	Placebo (N = 33)		Volanesorseno 285 mg (N = 33)	
	Valor inicial	Alteração percentual	Valor inicial	Alteração percentual
Triglicéridos	24,3	+24%	25,6	-72%
Colesterol total	7,3	+13%	7,6	-39%
LDL-C	0,72	+7%	0,73	+139%
HDL-C	0,43	+5%	0,44	+45%
Não 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%
Triglicéridos nas quilomicra	20	+38%	22	-77%

Eletrofisiologia cardíaca

Numa concentração do fármaco 4,1 vezes superior ao pico das concentrações plasmáticas do fármaco ($C_{\text{máx}}$) da dose máxima recomendada (injeção subcutânea de 285 mg), o volanesorseno não prolongou o intervalo de QT corrigido para a frequência cardíaca (QTc).

Eficácia e segurança clínicas

Estudo APPROACH em doentes com SQF

O estudo APPROACH é um estudo clínico multicêntrico, aleatorizado e em dupla ocultação, controlado por placebo e com 52 semanas de duração realizado em 66 doentes com SQF para avaliação da administração de 285 mg de volanesorseno como injeção subcutânea (33 tratados com volanesorseno e 33 com placebo). Os principais critérios de inclusão foram o diagnóstico de SQF (hiperlipoproteinemia tipo 1) em combinação com antecedentes de quilomicronemia evidenciada por documentação de soro lactescente ou medição de TG em jejum ≥ 880 mg/dl.

Para o diagnóstico de SQF foi exigida documentação de pelo menos um dos seguintes pontos:

a) homocigótico, heterocigótico composto ou heterocigótico duplo confirmados para mutações de perda de função conhecida nos genes causadores da doença tipo 1 (como LPL, APOC2, GPIHBP1 ou LMF1)

b) atividade da LPL plasmática pós-heparina $\leq 20\%$ do normal.

Os doentes que tomaram Glybera nos 2 anos anteriores ao rastreio foram excluídos do estudo.

Dos 33 doentes no grupo de volanesorseno, 19 completaram 12 meses de tratamento do estudo. Treze destes doentes tiveram ajuste/pausa da dose no estudo. Dos 13, 5 tiveram uma pausa, 5 tiveram um ajuste da dose e 3 tiveram pausa e ajuste da dose.

A idade média foi de 46 anos (intervalo dos 20 aos 75 anos; 5 doentes tinham idade ≥ 65 anos); 45% eram homens; 80% eram de raça caucasiana, 17% eram asiáticos e 3% eram de outras raças. O índice de massa corporal médio era de 25 kg/m². Foram descritos antecedentes de pancreatite aguda documentada em 76% dos doentes e de diabetes em 15% dos doentes; 21% dos doentes tinham antecedentes registados de lipemia retinalis e 23% de xantomias eruptivos. A idade mediana no diagnóstico foi de 27 anos, sendo que 23% demonstraram não ter mutação genética de SQF conhecida.

No momento da entrada no estudo, 55% dos doentes estavam a tomar terapêuticas hipolipemiantes (48% com fibratos, 29% com óleos de peixe e 20% com inibidores de redutase HMG-CoA), 27% estavam a ser tratados com medicamentos analgésicos, 20% estavam medicados com inibidores da agregação plaquetária e 14% estavam a tomar suplementos nutricionais. As terapêuticas

hipolipemiantes de fundo permaneceram consistentes ao longo do estudo. Nas 4 semanas anteriores à triagem ou durante o estudo, os doentes não puderam receber aférese plasmática; 11% dos doentes tinham recebido previamente terapêutica genética para deficiência da lipoproteína lipase (ou seja, alipogene tiparvovec), em média 8 anos antes de iniciarem este estudo. Após um período inicial de dieta durante 6 semanas, o nível médio de triglicéridos em jejum no início do estudo foi de 2209 mg/dl (25,0 mmol/l). O cumprimento da dieta e da restrição alcoólica foi reforçado através de sessões de aconselhamento periódicas durante o estudo.

Numa análise post-hoc, Waylivra levou a uma redução estatisticamente significativa dos níveis de triglicéridos em comparação com o placebo no parâmetro de avaliação primário da eficácia, definido como a alteração percentual desde o início do estudo até ao 3.º mês nos triglicéridos em jejum, além de uma incidência mais baixa de pancreatite ao longo do período de tratamento de 52 semanas (tabela 4).

No parâmetro de avaliação primário da eficácia, a diferença de tratamento entre o volanesorseno e o placebo na alteração percentual do valor médio de triglicéridos em jejum foi de -94% (IC de 95%: -122%, -67%; $p < 0,0001$), com diminuição de -77% desde o início do estudo (IC de 95%: -97, -56) em doentes medicados com volanesorseno e um aumento de 18% desde o início do estudo (IC de 95%: -4, 39) em doentes medicados com placebo (tabela 4).

Tabela 4: Alteração média desde o início do tratamento nos triglicéridos em jejum no estudo de fase 3 controlado por placebo em doentes com SQF no 3.º mês (APPROACH)

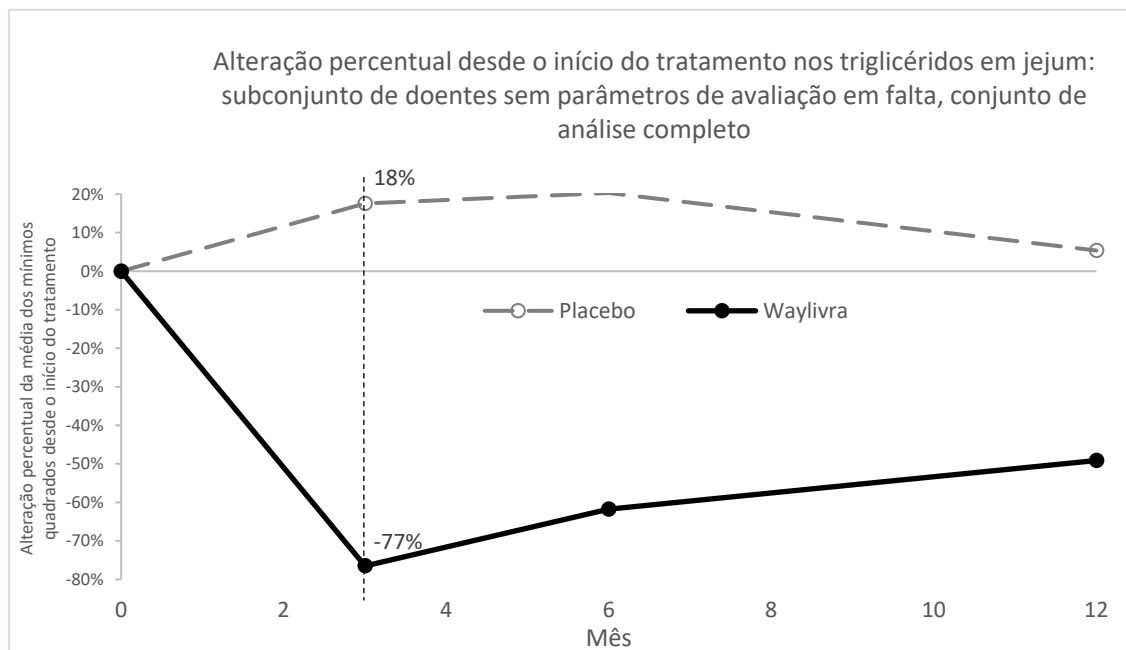
	Placebo (N = 33)	Volanesorseno 285 mg (N = 33)	Diferença relativa na alteração vs. placebo
Alteração percentual média dos mínimos quadrados (IC de 95%)	+18% (-4, 39)	-77% (-97, -56)	-94%* (-122, -67)
Alteração absoluta média dos mínimos quadrados (IC de 95%) mg/dl ou mmol/l	+92 (-301, +486) mg/dl +1 (-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

*valor “p” < 0,0001 (parâmetro de avaliação primário da eficácia)

Diferença = média dos mínimos quadrados de [alteração percentual de volanesorseno – alteração percentual de placebo] (modelo ANCOVA)

O início da redução foi rápido com separação do placebo observada tão cedo quanto as 4 semanas, tendo a resposta máxima sido observada às 12 semanas, com uma redução dos triglicéridos clínica e estatisticamente significativa mantida ao longo das 52 semanas (Figura 1). A alteração percentual média dos triglicéridos em jejum foi significativamente diferente entre os grupos de volanesorseno e placebo aos 3, 6 e 12 meses; o grupo de volanesorseno incluiu doentes que não concluíram a administração posológica, mas que regressaram para avaliações durante o estudo de 52 semanas. Não se observaram diferenças significativas no efeito do tratamento nos fatores de estratificação acerca da presença ou ausência simultânea de ácidos gordos omega-3 ou fibratos.

Figura 1: Alteração percentual da média dos mínimos quadrados nos triglicéridos em jejum no estudo de fase 3 em doentes com SQF (APPROACH)



É apresentada a alteração percentual da média dos mínimos quadrados desde o início do estudo em triglicéridos em jejum com base nos dados observados.

Diferença = média dos mínimos quadrados de [alteração percentual de volanesorseno – alteração percentual de placebo] (modelo ANCOVA)

Valor “p” do modelo ANCOVA < 0,0001 no 3.º mês (parâmetro de avaliação primário da eficácia), 6.º mês e 12.º mês

Os resultados adicionais de eficácia para alterações nos triglicéridos são apresentados na tabela 5. A maioria dos doentes medicados com volanesorseno apresentou redução clinicamente significativa dos triglicéridos.

Tabela 5: Resultados adicionais para alterações dos triglicéridos no estudo APPROACH (parâmetro de avaliação primário no 3.º mês)

Parâmetro no 3.º mês ^a	Placebo (N = 31)	Volanesorseno 285 mg (N = 30)
Percentagem de doentes ^b com triglicéridos plasmáticos em jejum < 750 mg/dl (8,5 mmol/l)*	10%	77%
Percentagem de doentes ^c com redução ≥ 40% dos triglicéridos em jejum**	9%	88%

^a O parâmetro de avaliação do 3.º mês foi definido como a média das avaliações em jejum da 12.^a semana (78.º dia) e da 13.^a semana (85.º dia). Se havia 1 consulta em falta, foi utilizada outra consulta como parâmetro de avaliação.

^b O denominador para o cálculo da percentagem foi o número total de doentes em FAS com valores iniciais de triglicéridos em jejum ≥ 750 mg/dl (ou 8,5 mmol/l) em cada grupo de tratamento.

^c O denominador para o cálculo da percentagem foi o número total de doentes em cada grupo de tratamento.

* Valor “p” = 0,0001

**Valor “p” < 0,0001

Os valores “P” do modelo de regressão logística com tratamento, presença de pancreatite e presença de ácidos gordos omega-3 e/ou fibratos como fatores e triglicéridos iniciais em jejum transformados em logaritmo como covariável.

No estudo APPROACH, a incidência numérica de pancreatite em doentes tratados com volanesorseno foi inferior quando comparada com a do placebo (3 doentes, 4 acontecimentos em 33 doentes no grupo de placebo vs. 1 doente, 1 acontecimento no em 33 doentes no grupo de volanesorseno).

Uma análise de doentes com antecedentes de acontecimentos de pancreatite recorrentes (≥ 2 acontecimentos nos últimos 5 anos antes do 1.º dia do estudo) demonstrou uma redução significativa nos ataques de pancreatite nos doentes tratados com volanesorseno em comparação com os doentes tratados com placebo ($p = 0,0242$). No grupo de volanesorseno, dos 7 doentes que tinham tido 24 ataques de pancreatite adjudicados nos últimos 5 anos, nenhum deles apresentou um ataque de pancreatite durante o período de tratamento de 52 semanas. No grupo de placebo, dos 4 doentes que tinham tido 17 ataques de pancreatite adjudicados nos últimos 5 anos, 3 doentes apresentaram 4 ataques de pancreatite durante o período de tratamento de 52 semanas.

Estudo de extensão aberto em doentes com SQF

O estudo CS7 é um estudo de Fase 3 de extensão multicêntrico aberto concebido para avaliar a segurança e a eficácia da dosagem e a extensão da dosagem com volanesorseno em doentes com SQF. Todos os doentes incluídos tinham participado no estudo APPROACH, no estudo CS16 ou eram novos doentes com SQF que tinham concluído as avaliações de qualificação antes de receberem 285 mg de volanesorseno uma vez por semana ou uma frequência reduzida relativa às razões de segurança e tolerabilidade determinadas no seu estudo indicador. Um total de 68 doentes foi tratado neste estudo, incluindo 51 doentes que nunca tinham recebido tratamento (“naïve”), 14 doentes que tinham recebido volanesorseno no estudo CS6 e 3 doentes que tinham recebido volanesorseno no estudo CS16. Cinquenta doentes tinham tido uma suspensão da dose, 45 tinham tido um ajuste da dose e 41 tinham tido ambas as situações.

Os dados do estudo CS7 são fornecidos na tabela 6. A alteração percentual nos TG em jejum desde o valor inicial no estudo indicador até ao 3.º mês do estudo aberto para os doentes dos grupos APPROACH- e CS16-volanesorseno foi de -49,2% e -64,9%, respetivamente. A alteração percentual nos TG em jejum desde o valor inicial no estudo indicador até ao 6.º, 12.º e 24.º meses do estudo aberto para os doentes do grupo APPROACH-volanesorseno foi de -54,8%, -35,1% e 50,2%, respetivamente.

Tabela 6: Resumo dos triglicéridos em jejum (média [DP, EPM], mg/dl) ao longo do tempo no estudo CS7 (N=68)

Momento de avaliação	Grupo nunca tratado (“naïve”) (valor inicial do estudo aberto ^a , N = 51)			APPROACH-volanesorseno (valor inicial do estudo indicador ^a , N = 14)			CS16-volanesorseno (valor inicial do estudo indicador ^a , N = 3)		
	n	Valor observado	Alteração percentual desde o início	n	Valor observado	Alteração percentual desde o início	n	Valor observado	Alteração percentual desde o início
Início do estudo ^a	51	2341 (1193, 167)	-	14	2641 (1228, 328)	-	3	2288 (1524, 880)	-
3.º mês	47	804 (564, 82)	-59,8 (37,0, 5,4)	14	1266 (812, 217)	-49,2 (34,8, 9,3)	3	855 (651, 376)	-64,9 (9,1, 5,3)
6.º mês	49	1032 (695, 99)	-45,5 (42,9, 6,1)	13	1248 (927, 257)	-54,8 (23,8, 6,6)	3	1215 (610, 352)	-43,0 (19,7, 11,4)

12.º mês	45	1332 (962, 143)	-36,3 (44,2, 6,6)	12	1670 (1198, 346)	-35,1 (45,6, 13,2)	3	1351 (929, 536)	-41,6 (36,3, 21,0)
15.º mês	34	1328 (976, 167)	-35,6 (48,1, 8,2)	10	1886 (1219, 386)	-26,5 (57,4, 18,1)	2	1422 (190, 135)	3,4 (23,3, 16,5)
18.º mês	27	1367 (938, 181)	-37,5 (45,6, 8,8)	7	1713 (1122, 424)	-38,4 (32,2, 12,2)	2	1170 (843, 596)	-24,0 (31,9, 22,6)
24.º mês	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 Os valores iniciais para o grupo nunca tratado (“naïve”) foram retirados do estudo CS7 aberto e o valor inicial para os grupos de APPROACH-volanesorseno e CS16-volanesorseno foram retirados do respetivo estudo principal.

População idosa

Os estudos clínicos incluíram 4 doentes com SQF com 65 anos de idade tratados com volanesorseno em estudos de controlo aleatorizados (estudo CS2 de fase II, 1 doente; estudo APPROACH, 3 doentes) e 6 doentes com idade igual ou superior a 65 anos no estudo de extensão aberto (CS7). Não foram observadas diferenças globais na segurança ou na eficácia entre estes doentes e doentes mais jovens, contudo, os dados nesta subpopulação são limitados.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos aprovou a obrigação de submissão dos resultados de estudos com volanesorseno em um ou mais subconjuntos da população pediátrica no tratamento de síndrome de quilomicronemia familiar (ver secção 4.2 para informações sobre a utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a injeção subcutânea, o pico das concentrações plasmáticas de volanesorseno é tipicamente atingido em 2 a 4 horas. A biodisponibilidade absoluta de volanesorseno após uma administração subcutânea única é de aproximadamente 80% (mais provavelmente superior porque foi utilizada uma AUC de 0 a 24 horas e o volanesorseno tem uma semivida > 2 semanas).

Após uma dose de 285 mg uma vez por semana em doentes com SQF, a média geométrica estimada (% de coeficiente de variação da média geométrica) da $C_{\text{máx}}$ estacionária é de 8,92 µg/ml (35%), a AUC_{0-168h} é de 136 µg*h/ml (38%) e a $C_{\text{mín}}$ é de 127 ng/ml (58%) em doentes que permaneçam negativos para anticorpos antifármaco. Um regime posológico alternativo de 285 mg de volanesorseno a cada duas semanas resulta numa $C_{\text{mín,ss}}$ de aproximadamente 58,0 ng/ml com $C_{\text{máx}}$ e AUC similares quando comparadas com o regime posológico de uma vez por semana.

Distribuição

O volanesorseno foi rápida e largamente distribuído para os tecidos após administração subcutânea ou intravenosa em todas as espécies avaliadas. O volume de distribuição estacionário (V_{ss}) estimado em

doentes com SQF é de 330 l. O volanesorseno está altamente ligado às proteínas plasmáticas humanas (> 98%) e a ligação é independente da concentração.

Estudos *in vitro* demonstram que o volanesorseno não é um substrato nem inibidor da glicoproteína-P (P-gp), proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP), polipéptidos de transporte de aniões orgânicos (OATP1B1, OATP1B3), bomba de exportação de sais biliares (BSEP), transportadores de catiões orgânicos (OCT1, OCT2) ou transportadores de aniões orgânicos (OAT1, OAT3).

Biotransformação

O volanesorseno não é um substrato para o metabolismo da CYP e é metabolizado nos tecidos por endonucleases, originando oligonucleótidos mais curtos que servem depois de substrato para o metabolismo adicional por exonucleases. O volanesorseno inalterado é o componente circulante predominante.

Estudos *in vitro* indicam que o volanesorseno não é um inibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4 nem indutor de CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4.

Eliminação

A eliminação envolve o metabolismo nos tecidos e também a excreção urinária. A recuperação urinária do fármaco-mãe no ser humano foi limitada, sendo uma dose < 3% da dose subcutânea administrada recuperada dentro de 24 horas após a administração. O fármaco-mãe e os metabolitos de cadeia curta de 5- a 7-mer corresponderam a aproximadamente 26% e 55% dos oligonucleótidos recuperados na urina, respetivamente. Após a administração subcutânea, a semivida de eliminação terminal é de aproximadamente 2 a 5 semanas.

Em animais, a eliminação de volanesorseno foi lenta e ocorreu principalmente por excreção urinária, o que reflete uma depuração plasmática rápida principalmente para os tecidos. Tanto o volanesorseno como os metabolitos de oligonucleótidos curtos (predominantemente metabolitos 7-mer [gerados a partir de 3' -deleções ou 5' -deleções]) foram identificados na urina humana.

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética de dose única e múltipla de volanesorseno em voluntários saudáveis e em doentes com hipertrigliceridemia demonstrou que a $C_{máx}$ de volanesorseno é proporcional à dose num intervalo de 100 mg a 400 mg e que a AUC é ligeiramente mais elevada do que a proporcional à dose no mesmo intervalo de dose. O estado estacionário foi atingido aproximadamente 3 meses após o início de volanesorseno. Foi observada acumulação na $C_{mín}$ (7 a 14 vezes), tendo sido observado um pequeno aumento ou nenhum aumento na $C_{máx}$ ou AUC após administração SC semanal num intervalo de dose de 200 mg a 400 mg. Foi observada alguma acumulação na AUC e $C_{máx}$ num intervalo de dose de 50 mg a 100 mg. Como a dose administrada será de 285 mg a cada duas semanas, ou de 142,5 mg semanalmente, prevê-se um pequeno aumento na $C_{máx}$ ou AUC após administração de múltiplas doses em contexto clínico.

Populações especiais

Compromisso renal

Uma análise farmacocinética da população sugere que o compromisso renal ligeiro e moderado não tem efeito clinicamente relevante sobre a exposição sistémica a volanesorseno. Não estão disponíveis dados em doentes com compromisso renal grave.

Compromisso hepático

A farmacocinética de volanesorseno em doentes com compromisso hepático não é conhecida.

Idade, sexo, peso e raça

Baseado na análise farmacocinética da população, a idade, o peso corporal, o sexo ou a raça não têm efeito clinicamente relevante sobre a exposição ao volanesorseno. Os dados disponíveis para indivíduos com idade > 75 anos são limitados.

Formação de anticorpos antivolanesorseno que afeta a farmacocinética

A formação de anticorpos de ligação ao volanesorseno pareceu aumentar a C_{\min} total de 2 para 19 vezes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Foram observadas reduções da contagem de plaquetas dependentes da dose e do tempo nas contagens plaquetárias em estudos de dose repetida em macacos *Cynomolgus*. A diminuição foi gradual, autossustentável e não diminuiu para níveis adversos. Em macacos individuais, foi observada trombocitopenia grave no 9.º mês dos grupos tratados com o fármaco do estudo em exposições clinicamente relevantes, tendo sido igualmente observada em estudos clínicos. A diminuição da contagem de plaquetas não foi aguda e baixou até um valor inferior a 50 000 células/ μ l. A contagem de plaquetas recuperou após a interrupção do tratamento, mas, em alguns macacos, diminuiu novamente para um valor inferior a 50 000 células/ μ l depois de o tratamento ter sido retomado. Contagens de plaquetas diminuídas foram igualmente observadas em estudos de dose repetida realizados em roedores. Atualmente, não se conhece o modo de ação para a trombocitopenia observada.

Em estudos não clínicos, os níveis de volanesorseno no leite foram muito baixos em ratinhas lactantes. As concentrações no leite materno de ratinhas foram > 800 vezes inferiores às concentrações teciduais efetivas no fígado materno. Devido à fraca biodisponibilidade oral de volanesorseno, considera-se improvável que estas concentrações baixas no leite originem exposição sistémica decorrente da amamentação (ver secção 4.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)

Ácido clorídrico (para ajuste de pH)

Água para injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

Este medicamento pode ser retirado da refrigeração e armazenado, na embalagem original, à temperatura ambiente (abaixo de 30 °C) durante um período até 6 semanas. Neste período de 6 semanas, pode ser conservado conforme necessário entre a refrigeração e a temperatura ambiente

(até 30 °C). Este medicamento tem de ser eliminado imediatamente se não for utilizado dentro de 6 semanas depois da primeira vez em que é removido da refrigeração.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C–8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa de vidro tipo I pré-cheia, de dose única, com tampa de borracha clorobutílica siliconizada e agulha fixa com tampa, para administrar 1,5 ml de solução.

Tamanhos de embalagem com uma seringa pré-cheia ou embalagem múltipla com 4 (4 embalagens de 1) seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Este medicamento deve ser inspecionado visualmente antes da administração. A solução deve estar límpida e ser incolor a amarelada. Se a solução estiver turva ou contiver partículas visíveis, o conteúdo não pode ser injetado e o medicamento deve ser devolvido à farmácia.

Utilize cada seringa pré-cheia apenas uma vez e depois coloque-a num recipiente para eliminação de perfurocortantes de acordo com as linhas de orientação comunitárias.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.

St. James House

72 Adelaide Road, Dublin 2

D02 Y017

Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1360/001

EU/1/19/1360/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 03 de maio de 2019

Data da última renovação: 14 de fevereiro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

<Medicamento de receita médica especial e restrita, de utilização reservada a certos meios

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• Medidas adicionais de minimização do risco

Antes do lançamento de Waylivra em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) tem de concordar no conteúdo e formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição, e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

O objetivo do programa é fornecer informações sobre os riscos de trombocitopenia e hemorragia; aconselhar sobre a monitorização das plaquetas e fornecer detalhes sobre o algoritmo de ajuste da frequência da dose.

O Titular da AIM deverá garantir que, em cada Estado Membro em que Waylivra é comercializado, todos os profissionais de saúde, doentes e cuidadores que se espera prescrever, dispensar e usar Waylivra têm acesso a/obtem o seguinte pacote educacional:

- Material educacional do médico
- Pacote informativo para o doente

- **O material educacional para o médico** deve conter:
 - O Resumo das Características do Medicamento
 - Guia para profissionais de saúde

- **O Guia para profissionais de saúde** deve conter os seguintes elementos-chave:
 - Informações relevantes sobre trombocitopenia e hemorragia grave
 - Detalhes sobre a população com maior risco para trombocitopenia e hemorragia (por ex.: os doentes com peso inferior a 70 kg), e doentes nos quais Waylivra está contraindicado (i.e., doentes com trombocitopenia crónica ou inexplicada)
 - Recomendações de monitorização das plaquetas, incluindo recomendações de ajuste da dose, antes e durante o tratamento.
 - Os doentes devem ser alertados sobre a possibilidade de trombocitopenia e que devem consultar imediatamente um médico em caso de sinais de hemorragia. Os doentes têm de ser lembrados para lerem o folheto informativo e o guia do doente/cuidador.
 - A duração do tratamento coberta por cada receita médica deve ser proporcional à posologia e frequência de monitorização, devendo encorajar-se o cumprimento do tratamento com volanesorseno.
 - Informações sobre o registo da doença SQF e sobre o estudo de segurança pós-autorização (PASS) e a importância de contribuição para estes estudos.

- **O pacote informativo para o doente** deve conter:
 - Folheto informativo para o doente
 - Um guia para o doente/cuidador

- **O guia do doente/cuidador** deve conter as seguintes mensagens-chave:
 - Informações relevantes sobre trombocitopenia e hemorragia grave
 - Importância de monitorização de níveis de plaquetas
 - Possível necessidade para ajustes da dose ou pausas no tratamento tendo por base os resultados das análises às plaquetas
 - Necessidade de conhecer e estar alerta aos sinais de trombocitopenia e a importância de consultar imediatamente um profissional de saúde
 - Informações sobre o registo da doença SQF e sobre o estudo PASS e encorajamento a participar nestes estudos.
 - Notificar qualquer acontecimento adverso a um profissional de saúde

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
<p>Estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS): o requerente deve realizar e submeter os resultados de um estudo baseado num Registo de modo a avaliar a segurança de Waylivra na trombocitopenia e hemorragia (incluindo taxa de incidência, gravidade e resultados) em doentes com SQF de acordo com a recomendação de dose e o algoritmo de dose, e investigar a adesão à monitorização dos níveis de plaquetas e requisitos de ajuste da dose.</p> <p>O requerente deve garantir o acompanhamento a longo prazo dos doentes no Registo.</p>	<p>3º trimestre 2026</p>

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR — EMBALAGEM ÚNICA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Waylivra 285 mg solução injetável em seringa pré-cheia
volanesorseno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml contém 200 mg de volanesorseno de sódio, equivalente a 190 mg de volanesorseno.
Cada seringa pré-cheia de dose única contém 285 mg de volanesorseno em 1,5 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Água para injetáveis, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 seringa pré-cheia

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Uso subcutâneo.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar. Pode ser conservado à temperatura ambiente durante um período até 6 semanas.

Data da primeira remoção do frigorífico:

Manter a seringa na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Waylivra

17. IDENTIFICADOR ÚNICO — CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO — DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR — EMBALAGEM MÚLTIPLA COM *BLUE BOX*

1. NOME DO MEDICAMENTO

Waylivra 285 mg solução injetável em seringa pré-cheia
volanesorseno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml contém 200 mg de volanesorseno de sódio, equivalente a 190 mg de volanesorseno.
Cada seringa pré-cheia de dose única contém 285 mg de volanesorseno em 1,5 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Água para injetáveis, ácido clorídrico e hidróxido de sódio

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia
Embalagem múltipla: 4 (4 embalagens de 1) seringas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Uso subcutâneo

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar. Pode ser conservado à temperatura ambiente durante um período até 6 semanas.

Manter a seringa na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Waylivra

17. IDENTIFICADOR ÚNICO — CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO — DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM INTERIOR — EMBALAGEM INTERIOR SEM CAIXA AZUL****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Waylivra 285 mg solução injetável em seringa pré-cheia
volanesorseno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml contém 200 mg de volanesorseno de sódio, equivalente a 190 mg de volanesorseno.
Cada seringa pré-cheia de dose única contém 285 mg de volanesorseno em 1,5 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Água para injetáveis, ácido clorídrico e hidróxido de sódio

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia
1 seringa pré-cheia. Componente de embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Uso subcutâneo

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar. Pode ser conservado à temperatura ambiente durante um período até 6 semanas.

Data da primeira remoção do frigorífico:

Manter a seringa na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Waylivra

17. IDENTIFICADOR ÚNICO — CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO — DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Waylivra 285 mg injeção
volanesorseno
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,5 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Waylivra 285 mg solução injetável em seringa pré-cheia volanesorseno

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Waylivra e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Waylivra
3. Como utilizar Waylivra
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Waylivra
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Waylivra e para que é utilizado

Waylivra contém a substância ativa volanesorseno, que ajuda a tratar uma doença denominada síndrome de quilomicronemia familiar (SQF). A SQF é uma doença genética que origina níveis anormalmente elevados de gorduras, chamados triglicéridos, no sangue. Isto pode levar a inflamação do seu pâncreas, o que pode causar dor acentuada. Juntamente com uma dieta controlada com baixo teor de gordura, Waylivra ajuda a baixar os níveis de triglicéridos no sangue.

Waylivra pode ser administrado após já ter tomado outros medicamentos utilizados para diminuir os triglicéridos no sangue sem que eles tenham tido muito efeito.

Apenas lhe será administrado Waylivra se os testes genéticos confirmarem que tem FCS e se o seu risco de pancreatite for considerado muito elevado.

Durante o tratamento com Waylivra, deve continuar a dieta com um teor muito baixo de gordura tal como o seu médico prescreveu.

Este medicamento destina-se a doentes com idade igual ou superior a 18 anos.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Waylivra

Não utilize Waylivra:

- se tem alergia ao volanesorseno ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se tiver uma condição chamada trombocitopenia, o que significa que tem um número muito baixo de plaquetas no sangue (inferior a $140 \times 10^9/L$). Poderá notar isto se tiver um ferimento que sangre e que demore muito tempo a parar (mais de 5 a 6 minutos para um arranhão de pele).

O seu médico irá fazer um teste para esta condição antes de começar o tratamento com este medicamento. Até este ponto, podia nem saber que tem esta condição ou o que a possa ter provocado.

Se alguma das situações acima se aplicar, ou se não tiver a certeza, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de utilizar Waylivra.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Waylivra se tiver tido ou tiver presentemente algum dos seguintes problemas médicos:

- Níveis de triglicéridos muito altos que não se devem à SQF.
- Um número muito baixo de plaquetas, um tipo de células do sangue que se aglomera para ajudar na coagulação (trombocitopenia); o seu médico fará uma análise de sangue antes de começar a utilizar este medicamento para verificar o número de plaquetas no sangue.
- Quaisquer problemas de fígado ou de rins.

Análises sanguíneas

O seu médico irá fazer uma análise de sangue antes de começar a utilizar este medicamento para verificar o número de plaquetas e, depois de ter começado a utilizar o Waylivra, irá verificar regularmente, os níveis das plaquetas.

Deve consultar imediatamente o seu médico se tiver sinais de níveis baixos de plaquetas, como hemorragia involuntária ou prolongada, aparecimento de manchas vermelhas na pele (chamadas petéquias), nódoas negras inexplicáveis, hemorragia que não para, ou sangramento nasal, ou se tiver rigidez no pescoço ou dor de cabeça intensa.

O seu médico poderá igualmente fazer uma análise ao sangue a cada 3 meses para verificação de sinais de lesões no fígado. Deve consultar o seu médico imediatamente se observar quaisquer sinais de lesões no fígado, tais como amarelecimento da pele e dos olhos, dor ou inchaço no abdómen, sensação de estar doente, confusão ou uma sensação geral de mal estar.

Se necessário, o seu médico pode alterar a frequência de utilização deste medicamento ou interrompê-lo durante um período de tempo. Pode ser necessário consultar um médico especializado em doenças do sangue para determinar se deve ou não continuar o tratamento com Waylivra.

Análises de urina

O seu médico poderá fazer uma análise à urina e/ou sangue a cada 3 meses para verificação de sinais de lesões nos seus rins. Deve consultar o seu médico imediatamente se apresentar sinais de lesões nos rins, tais como inchaço nos tornozelos, pernas e pés, se urinar uma quantidade menor que a habitual, se sentir falta de ar, se se sentir doente, se se sentir confuso ou se tiver uma sensação de cansaço ou de sonolência.

Dieta

Antes de começar este medicamento, deve estar numa dieta criada para ajudar a baixar os níveis de triglicéridos no seu sangue.

É importante que mantenha esta dieta para baixar os triglicéridos enquanto toma Waylivra.

Crianças e adolescentes

Não utilize Waylivra se tiver menos de 18 anos. Waylivra não foi estudado em doentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e Waylivra

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. É importante que informe o seu médico se já estiver a ser tratado com algum dos seguintes medicamentos:

- Medicamentos para prevenir coágulos sanguíneos, p. ex., ácido acetilsalicílico, dipiridamol ou varfarina.
- Outros medicamentos que podem alterar a forma como o seu sangue coagula, incluindo medicamentos anti-inflamatórios não esteroides como ibuprofeno, medicamentos utilizados para prevenir ataques cardíacos e AVC como clopidogrel, ticagrelor e prasugrel, antibióticos como penicilina, medicamentos como ranitidina (utilizada para reduzir o ácido do estômago) e quinino (utilizado para tratar a malária).
- Medicamentos que podem causar problemas no fígado, como paracetamol.

Waylivra com álcool

O efeito de utilizar Waylivra com álcool não é conhecido. Deve evitar tomar álcool durante o tratamento com este medicamento devido ao risco de problemas no fígado.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. É preferível evitar o uso de Waylivra durante a gravidez.

Não se sabe se Waylivra passa através do leite materno. Recomenda-se que fale sobre amamentação com o seu médico para ver qual a melhor opção para si e para a sua criança.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é provável que Waylivra afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Waylivra

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Antes de lhe administrar este medicamento, o seu médico irá eliminar outras possibilidades de causas de níveis elevados de triglicéridos, como diabetes ou problemas com a sua tiroide.

O seu médico dir-lhe-á qual a frequência com que deve utilizar este medicamento. Poderá alterar a forma como o utiliza, ou poderá fazer com que pare de o utilizar durante algum tempo ou permanentemente, dependendo dos resultados das análises sanguíneas e das análises à urina ou ocorrência de efeitos secundários.

Você ou o seu prestador de cuidados de saúde receberão formação sobre como utilizar Waylivra de acordo com as instruções neste folheto. Waylivra deve ser injetado debaixo da pele (administração por via subcutânea ou “SC”) da forma que o médico, enfermeiro ou farmacêutico lhe tiver mostrado, e deverá certificar-se de que injeta todo o líquido da seringa. Cada seringa pré-cheia, de utilização única, deste medicamento fornece-lhe uma dose de 285 mg em 1,5 ml.

Antes de utilizar este medicamento, é importante que leia, compreenda e siga rigorosamente as instruções de utilização.

As instruções de utilização são fornecidas no fim deste folheto.

Se utilizar mais Waylivra do que deveria

Se injetar demasiado Waylivra, contacte o seu médico ou farmacêutico ou dirija-se imediatamente a um serviço de urgência hospitalar, mesmo que não tenha sintomas.

Caso se tenha esquecido de utilizar Waylivra

Caso se tenha esquecido de uma dose, contacte o seu médico para perguntar quando deverá tomar a próxima dose. Caso se esqueça de tomar uma dose, e se lembre nas 48 horas seguintes, deve tomar a dose em falta logo que possível. Caso não se lembre no prazo de 48 horas, então a dose em falta deve ser omitida e deve ser administrada a próxima injeção planeada. Não injete mais do que uma dose em 2 dias.

Se parar de utilizar Waylivra

Não pare de utilizar Waylivra, exceto se tiver conversado com o seu médico sobre esta paragem.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários graves

Se observar quaisquer dos seguintes efeitos secundários, contacte o seu médico imediatamente:

- Sintomas que podem indicar Baixas contagens de plaquetas no seu sangue (as plaquetas são células importantes para a coagulação do sangue). Deve consultar imediatamente o seu médico se tiver sinais de níveis baixos de plaquetas, como hemorragia involuntária ou prolongada, aparecimento de manchas vermelhas na pele (chamadas petéquias), equimoses não explicadas, hemorragia que não para, ou sangramento nasal, ou se tiver rigidez no pescoço ou dor de cabeça intensa.

Outros efeitos secundários

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

- Reações no local de injeção (erupção na pele, dor, vermelhidão, calor ou sensação de calor, secura, inchaço, comichão, formigamento, endurecimento, urticária, bolhas, borbulhas, nódos negros, sangramento, dormência, palidez, alteração de cor ou sensação de queimadura no local da injeção). Pode reduzir a probabilidade de ter reação no local de injeção se esperar que Waylivra alcance a temperatura ambiente antes da injeção e se, após a injeção, aplicar gelo no local de injeção.
- Dores de cabeça
- Dor muscular
- Arrepios

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Análises de sangue que mostrem níveis de glóbulos brancos no sangue anormalmente elevados
- Análises de sangue que mostrem níveis de glóbulos brancos no sangue anormalmente baixos (denominado linfocitopenia)
- Equimoses fáceis ou excessivas, ou sem causa óbvia
- Hemorragia debaixo da pele que aparece sob a forma de erupção cutânea, hemorragia das gengivas ou boca, sangue na urina ou nas fezes, sangramento nasal ou menstruação anormalmente abundante
- Reação alérgica, cujos sintomas incluem erupção na pele, rigidez articular ou febre
- Sangue ou proteína na urina
- Alterações nos resultados de algumas análises de sangue, incluindo:
 - o aumento do nível de alguns constituintes do sangue: creatinina, ureia, transaminases e enzimas hepáticas
 - o aumento do tempo de coagulação do sangue

- diminuição dos níveis de hemoglobina no sangue
- diminuição da velocidade de passagem do sangue através dos rins
- Diabetes, cujos sintomas incluem aumento da sede, urinar frequentemente (sobretudo à noite), fome extrema, cansaço acentuado e perda de peso inexplicada
- Dificuldade em dormir
- Dormência, formigamento ou picadas, sensação de desmaio ou desmaio efetivo, tonturas ou tremores
- Alterações visuais, como luzes que piscam ou breve cegueira temporária num olho, hemorragia sob a superfície do olho ou visão turva
- Tensão arterial alta
- Afrontamentos, aumento da sudação, suores noturnos, sensação de calor, dor, sintomas tipo gripais ou sensação geral de mal-estar
- Tosse, dificuldades respiratórias, nariz obstruído, edema da garganta, sibilos respiratórios (“apitos”)
- Sentir-se ou estar doente, boca seca, diarreia, edema do pescoço, face ou gengivas, dor ou aumento de volume do estômago, indigestão
- Vermelhidão da pele, erupção cutânea, borbulhas, espessamento ou tecido cicatricial, ou prurido da pele conhecido como urticária
- Dor nas mãos ou nos pés, dor nas articulações grandes dos braços e pernas, incluindo cotovelos, pulsos, joelhos e tornozelos, e outro tipo de dor ou rigidez articular, dor nas costas, dor no pescoço, dor na mandíbula, espasmos musculares ou outras dores no corpo
- Cansaço acentuado (fadiga), fraqueza ou falta de energia, retenção de líquidos, dor torácica não relacionada com o coração

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Waylivra

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na seringa após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C–8 °C).

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

Waylivra pode ser guardado à temperatura ambiente (até 30 °C) na embalagem original durante um período até 6 semanas após a remoção do frigorífico. Durante este período, este medicamento pode ser guardado à temperatura ambiente ou colocado novamente no frigorífico, conforme for necessário. Registe a data em que retira a embalagem do frigorífico na embalagem exterior no espaço indicado. Se não utilizar o medicamento no prazo de 6 semanas após a primeira vez em que é retirado do frigorífico, elimine-o. Se o prazo de validade no rótulo da seringa tiver expirado durante o período de 6 semanas à temperatura ambiente, não use a seringa e elimine-a.

Não utilize este medicamento se a solução estiver turva ou contiver partículas; deve estar límpida e ser incolor a amarelada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Waylivra

- A substância ativa é o volanesorseno. Cada ml contém 200 mg de volanesorseno de sódio, equivalente a 190 mg de volanesorseno. Cada seringa pré-cheia de dose única contém 285 mg de volanesorseno em 1,5 ml de solução.
- Os outros componentes são água para injetáveis, hidróxido de sódio e ácido clorídrico (para ajustar o nível de acidez, ver secção 2 em “Sódio”).

Qual o aspeto de Waylivra e conteúdo da embalagem

Waylivra é fornecido numa embalagem exterior numa seringa de dose única com agulha e tampa da agulha, pré-cheia com uma solução límpida, incolor a amarelada. Foi preparada de modo a administrar 1,5 ml de solução após pressionar totalmente o êmbolo da seringa.

Está disponível como uma embalagem contendo 1 seringa pré-cheia ou embalagem múltipla de 4 (4 embalagens de 1 embalagem exterior) seringas pré-cheias.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

Outras fontes de informação

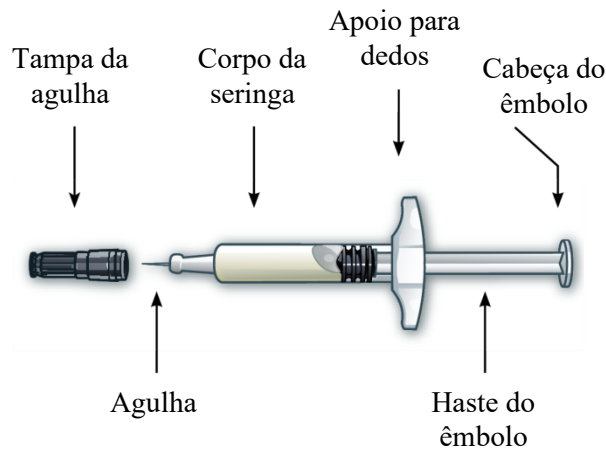
Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Instruções de utilização

Waylivra é uma injeção administrada debaixo da pele com uma seringa pré-cheia, descartável, para uma única utilização.

Não utilize Waylivra até ter compreendido totalmente o procedimento descrito a seguir. Se tiver alguma dúvida sobre como utilizar Waylivra, contacte o seu médico ou farmacêutico.

Componentes da seringa pré-cheia



Preparar-se para injetar

1. Lavar as mãos e reunir o que precisa

Lave as mãos minuciosamente com sabonete (durante pelo menos 3 minutos) e seque-as bem. Coloque os itens numa superfície limpa e plana, bem iluminada (Figura A).

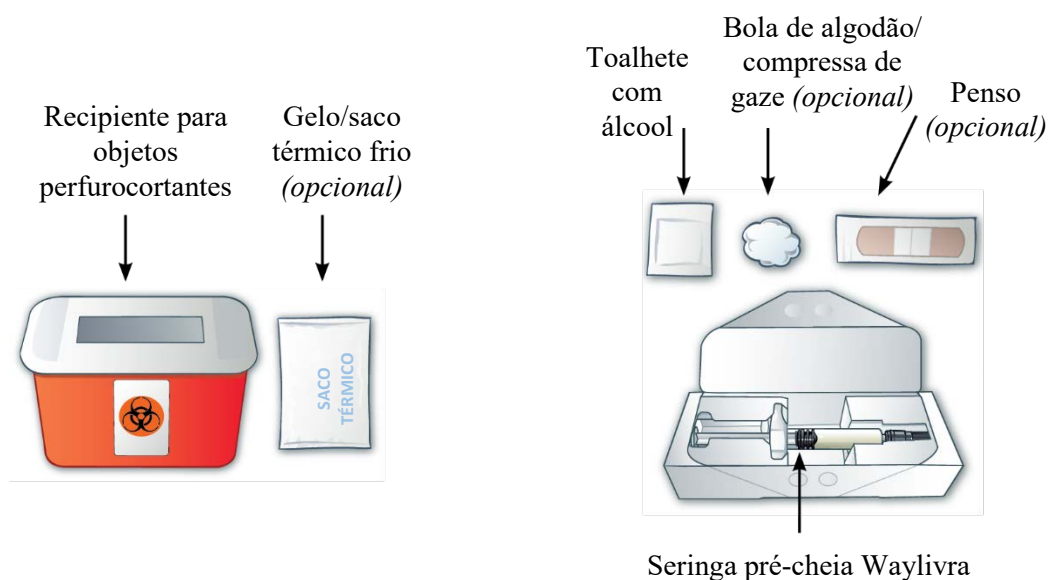


Figura A

2. Deixe a injeção alcançar a temperatura ambiente

Se a seringa pré-cheia tiver estado no frigorífico, deixe-a alcançar a temperatura ambiente,

removendo-a do frigorífico pelo menos 30 minutos antes da injeção.

A injeção com líquido frio pode causar reações no local de injeção, como dor, vermelhidão ou inchaço.

Não aqueça a seringa de qualquer outra forma, tal como no micro-ondas ou com água quente.



Figura B

3. Verificar o prazo de validade

Verifique o prazo de validade na embalagem exterior.

O prazo de validade da embalagem refere-se ao prazo do medicamento quando refrigerado.

A data em que retira a embalagem do frigorífico deve ser registada na embalagem exterior no espaço indicado.

Não utilize Waylivra se o prazo de validade tiver passado ou se tiver sido conservado durante mais de 6 semanas à temperatura ambiente. Telefone para o seu médico ou farmacêutico para obter mais medicamento.

4. Retirar a seringa e inspecionar o medicamento

Abra a embalagem exterior e retire a seringa, segurando-a pelo corpo e puxando-a a direito para fora (Figura C).

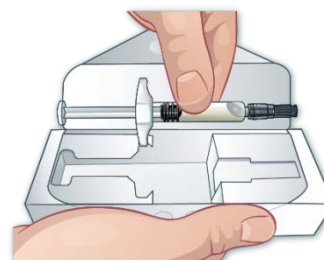


Figura C

Observe o líquido na seringa. O medicamento deve ser incolor a ligeiramente amarelado. É normal que se observe uma grande bolha de ar (Figura D).

Não tente remover a bolha de ar antes de injetar. É inofensivo injetar a solução com a bolha de ar.

Não utilize a seringa pré-cheia se o líquido estiver turvo ou se tiver partículas flutuantes.

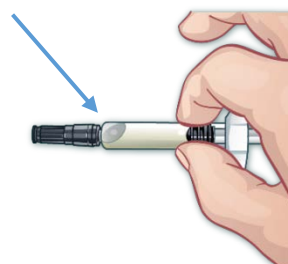


Figura D

5. Escolher um local de injeção

Em caso de autoinjeção:

Barriga — zona da barriga, conforme mostrado, exceto a cerca de 5 cm à volta do umbigo.

Coxas — zonas frontal e interna, conforme mostrado (Figura E).

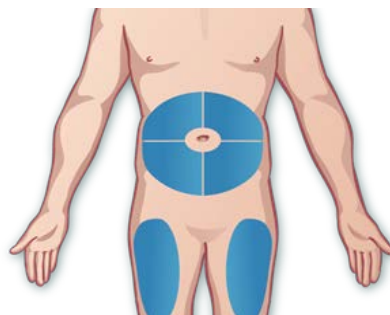


Figura E

Se estiver a administrar a injeção a outra pessoa na qualidade de prestador de cuidados de saúde, além das zonas anteriores:

Braços — parte de trás da zona superior, conforme mostrado (Figura F).

Para todas as injeções:

Alterne a zona de injeção entre injeções.

Evite injetar na cintura que é uma zona onde pode haver pressão ou fricção pelo vestuário.

Não injete em tatuagens, sinais, cicatrizes, sinais de nascimento, nódos negros, erupções cutâneas ou em áreas em que a pele está dolorosa à palpação, vermelha, endurecida, lesada, queimada ou inflamada.

Fale com o seu profissional de saúde se tiver dúvidas onde injetar.

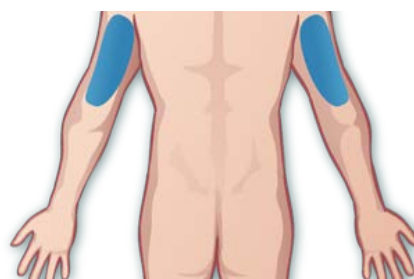


Figura F

Injetar

6. Preparar o local de injeção

Limpe o local de injeção escolhido com um toalhete com álcool (Figura G).

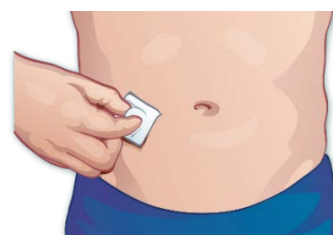


Figura G

7. Retirar a tampa da agulha

Retire a tampa da agulha, segurando no corpo da seringa com a agulha a apontar para longe de si e puxando a tampa da agulha a direito (Figura H).

Pode ver uma gota de líquido na ponta da agulha. Isto é normal.

Não segure na haste nem na cabeça do êmbolo enquanto retira a tampa da agulha.

Não utilize a seringa pré-cheia se a agulha parecer estar danificada.

Não utilize a seringa pré-cheia se a tiver deixado cair com a tampa da agulha removida.

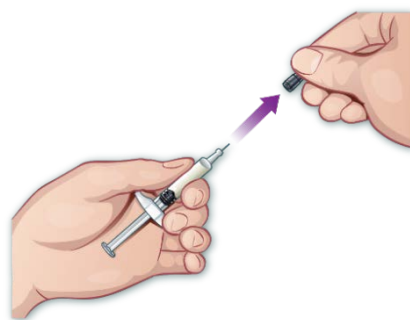


Figura H

8. Apertar a pele

Com a sua mão livre, aperte a pele em torno do local de injeção (Figura I).



Figura I

9. Inserir a agulha

Insira a agulha no local de injeção com um movimento firme e rápido, sem tocar na cabeça do êmbolo. A agulha deve ser inserida num ângulo de 45° em relação à superfície da pele (Figura J).



Figura J

10. Injetar Waylivra

Injete o líquido, segurando a seringa com o polegar no êmbolo e **pressionando lentamente** o êmbolo para baixo, até ao máximo possível, até a seringa estar totalmente vazia (Figuras K e L).

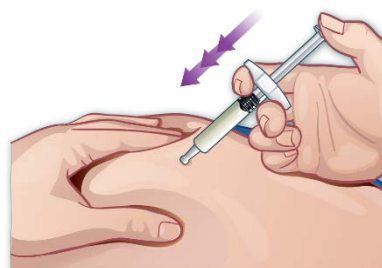


Figura K



Figura L

11. Retirar a agulha

Retire a agulha do local de injeção, puxando-a no mesmo ângulo em que foi inserida (Figura M).

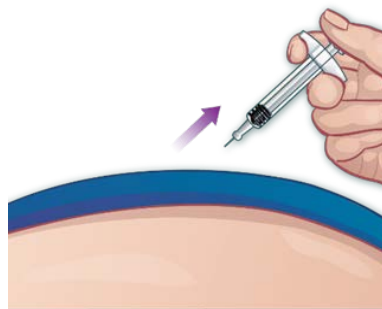


Figura M

Após a injeção

12. Eliminar a seringa usada para um recipiente de objetos perfurocortantes

Imediatamente após a injeção, elimine a seringa usada, tal como indicado pelo seu profissional de saúde, normalmente dentro de um recipiente para objetos perfurocortantes (Figura N), seguindo estes passos.

Deite a tampa da agulha fora após a injeção.

Não volte a tapar a seringa.

Se não tiver um recipiente para objetos perfurocortantes, pode utilizar um recipiente doméstico que:

- seja fabricado em plástico robusto;
- possa ficar bem fechado com uma tampa bem ajustada, resistente a punções, sem objetos perfurocortantes a sair;
- se mantenha vertical e estável durante a utilização;
- seja resistente a fugas;
- esteja devidamente identificado para avisar que contém resíduos com risco biológico.



Figura N

Quando o seu recipiente de eliminação estiver quase cheio, terá de seguir as linhas e orientações da comunidade relativas à correta eliminação deste tipo de recipiente. Podem existir leis locais especiais relativas a como deverá eliminar agulhas e seringas usadas. Pergunte ao seu farmacêutico ou consulte o website governamental local sobre saúde pública (quando disponível) para obter mais detalhes sobre como deverá eliminar os objetos perfurocortantes no local onde se encontra.

Não elimine o seu recipiente para objetos perfurocortantes usado juntamente com o lixo doméstico.

Não recicle o seu recipiente para objetos perfurocortantes usado.

Mantenha sempre o seu recipiente para objetos perfurocortantes afastado das crianças e animais domésticos.

13. Tratar o local de injeção

Se observar sangue onde tiver injetado, pressione ligeiramente o local com uma bola de algodão ou compressa estéril e aplique um penso, se necessário (Figura O).

Não esfregue o local após a injeção.



Figura O

Poderá também aplicar gelo no local de injeção para reduzir a dor, vermelhidão ou incômodo (Figura P).



Figura P

Conservação

Informação sobre conservação

Quando receber Waylivra pela primeira vez, as seringas pré-cheias devem ser conservadas na respetiva embalagem dentro do frigorífico (2 °C–8 °C).

Waylivra pode ser conservado à temperatura ambiente (8 °C–30 °C), na embalagem exterior para proteger da luz, durante um período até 6 semanas. Durante este período de 6 semanas, este medicamento pode ser guardado à temperatura ambiente ou colocado novamente no frigorífico.

Não congele a seringa pré-cheia de Waylivra.

Não a tire da embalagem nem retire a tampa da agulha até estar pronto para a injeção.

Elimine este medicamento imediatamente se não for utilizado dentro de 6 semanas após a primeira vez em que é removido do frigorífico. Deve consultar a data que escreveu na embalagem exterior para ter a certeza.