

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Waylivra 285 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține volanesorsen sodic 200 mg , echivalent cu volanesorsen 190 mg.

Fiecare seringă preumplută cu doză unică conține volanesorsen 285 mg în 1,5 ml soluție.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie, cu un pH de aproximativ 8 și cu o osmolaritate de 363-485 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Waylivra este indicat ca adjuvant de dietă la pacienții adulți cu sindromul chilomicronemiei familiale (SCF) confirmat genetic și aflați la risc înalt de pancreatită, la care răspunsul la dietă și tratamentul de scădere a trigliceridelor a fost inadecvat.

4.2 Doze si mod de administrare

Doze

Tratamentul trebuie să fie inițiat și să rămână sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul pacienților cu SCF. Înainte de inițierea tratamentului cu Waylivra, trebuie să fie excluse sau abordate în mod adecvat cauzele secundare de hipertrigliceridemie (de exemplu, diabet zaharat necontrolat, hipotiroidism).

Doza inițială recomandată este de 285 mg în 1,5 ml, injectată subcutanat o dată pe săptămână timp de 3 luni. După 3 luni, frecvența administrării trebuie redusă la 285 mg la fiecare 2 săptămâni.

Pe de altă parte, tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care prezintă o reducere a trigliceridelor serice < 25% sau care nu obțin un nivel al trigliceridelor serice mai mic de 22,6 mmol/l după 3 luni de tratament cu volanesorsen 285 mg săptămânal.

După 6 luni de tratament cu volanesorsen, trebuie luată în considerare creșterea dozei frecvenței de administrare la 285 mg săptămânal dacă răspunsul este inadecvat din punct de vedere al reducerii trigliceridelor serice, conform evaluării făcute de specialistul supervisor experimentat și în condițiile în care numărul trombocitelor se află în limite normale. Pacienții trebuie readuși la doza de 285 mg la

fiecare 2 săptămâni dacă doza mai mare de 285 mg săptămânal, nu generează o reducere suplimentară semnificativă a trigliceridelor după 9 luni.

Pacienții trebuie să fie instruiți să își administreze injecția în aceeași zi a săptămânii, conform frecvenței de administrare determinată medical.

Dacă o doză este omisă și acest lucru este observat în decurs de 48 de ore, pacientul trebuie îndrumat să își administreze doza omisă cât mai curând posibil. Dacă acest lucru nu este observat în decurs de 48 de ore, doza omisă va fi sărită și se va administra următoarea injecție conform planificării.

Monitorizarea trombocitelor și ajustările dozei

Înainte de inițierea tratamentului, trebuie făcută numărarea trombocitelor. Dacă numărul trombocitelor este sub $140 \times 10^9/l$, trebuie efectuată o altă măsurare după aproximativ o săptămână, pentru re-evaluare. Dacă numărul trombocitelor rămâne sub $140 \times 10^9/l$ la cea de-a doua măsurare, tratamentul cu Waylivra nu trebuie inițiat (vezi pct. 4.3).

După începerea tratamentului, pacienților trebuie să li se monitorizeze nivelurile trombocitelor cel puțin o dată la două săptămâni, în funcție de nivelurile trombocitelor.

Tratamentul și monitorizarea trebuie ajustate în funcție de valorile de laborator, în conformitate cu Tabelul 1.

Pentru fiecare caz de întrerupere sau oprire a tratamentului datorită trombocitopeniei severe, beneficiile și riscurile pe care le implică reluarea tratamentului după ce numărul trombocitelor redevine $\geq 100 \times 10^9/l$ trebuie analizate cu atenție. În cazul pacienților care au făcut întrerupere de tratament, trebuie consultat un hematolog înainte de reluarea tratamentului.

Tabelul 1. Monitorizare și recomandări de tratament pentru Waylivra

Număr trombocite ($\times 10^9/l$)	Doză (285 mg seringă preumplută)	Frecvența de monitorizare
Normal (≥ 140)	Doza inițială: săptămânal După 3 luni: la fiecare 2 săptămâni	La fiecare 2 săptămâni
între 100 și 139	La fiecare 2 săptămâni	Săptămânal
între 75 și 99	Pauză de tratament timp de ≥ 4 săptămâni și reluați tratamentul după ce nivelul trombocitelor $\geq 100 \times 10^9/l$	Săptămânal
între 50 și 74 ^a	Pauză de tratament timp de ≥ 4 săptămâni și reluați tratamentul după ce nivelul trombocitelor $\geq 100 \times 10^9/l$	La fiecare 2-3 zile
Mai puțin de 50 ^{a, b}	Întrerupeți tratamentul Se recomandă glucocorticoizi	Zilnic

^a Consultați pct. 4.4 pentru recomandări privind utilizarea medicamentelor antiplachetare/AINS/anticoagulantelor.

^b Este necesară consultarea unui hematolog pentru a se reconsidera raportul risc/beneficiu pentru un posibil tratament ulterior cu volanesorsen.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară o ajustare a dozei inițiale la pacienții vârstnici. Datele clinice disponibile în cazul pacienților cu vârsta de 65 ani și peste sunt limitate (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară o ajustare a dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență renală severă nu au fost stabilite și acești pacienți trebuie observați îndeaproape.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Acest medicament nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. Acest medicament nu este metabolizat prin intermediul sistemului enzimatic al citocromului P450 la nivelul ficatului, prin urmare este puțin probabil să fie necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea acestui medicament la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Acest medicament este destinat numai pentru utilizare subcutanată. A nu se administra pe cale intramusculară sau intravenoasă.

Fiecare seringă preumplută este de unică folosință.

Waylivra trebuie examinat vizual înainte de administrare. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră până la ușor gălbuie. Dacă soluția este tulbure sau conține particule solide vizibile, conținutul nu trebuie injectat iar medicamentul va trebui returnat la farmacie.

Prima injecție administrată de către pacient sau îngrijitor trebuie efectuată sub îndrumarea unui profesionist din domeniul medical, calificat corespunzător. Pacienții și/sau îngrijitorii trebuie instruiți în ceea ce privește administrarea acestui medicament în conformitate cu prospectul.

Seringa preumplută trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei înainte de injecție. Aceasta trebuie scoasă din frigider (2 ° - 8 °C) cu cel puțin 30 minute înainte de utilizare. Nu trebuie folosite alte metode de încălzire. Este normal să vedeți o bulă mare de aer. Nu încercați să eliminați bula de aer.

Este important să rotiți locurile de injecție. Locurile de injecție includ abdomenul, partea superioară a coapsei și zona externă a brațului. Dacă injecția se face în braț, aceasta trebuie efectuată de o altă persoană. Trebuie evitat să se facă injecția la nivelul taliei sau în alte locuri unde poate exista presiune sau frecat din cauza îmbrăcămintei. Acest medicament nu trebuie injectat în zone cu tatuaje, nevi, semne din naștere, echimoze, erupții cutanate sau în zone în care pielea este sensibilă, înroșită, indurată, învinețită, deteriorată, arsă sau inflamată.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Trombocitopenie cronică sau inexplicabilă. Nu trebuie inițiat tratamentul la pacienții cu trombocitopenie (numărul trombocitelor < 140 x 10⁹/l).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trombocitopenie

Waylivra este foarte frecvent asociat cu scăderi ale numărului trombocitelor la pacienții cu SCF, ceea ce poate conduce la trombocitopenie (vezi pct. 4.8). Pacienții cu greutate corporală mai mică (sub 70 kg) ar putea fi mai înclinați să dezvolte trombocitopenie în cursul tratamentului cu acest medicament. Monitorizarea atentă pentru trombocitopenie este importantă în cursul tratamentului cu acest medicament la pacienții cu SCF (vezi pct. 4.2). Recomandările de ajustare a monitorizării frecvenței și a dozei sunt specificate în Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Trebuie luată în considerare întreruperea administrării medicamentelor antiplachetare/AINS/anticoagulantelor la niveluri ale trombocitelor $< 75 \times 10^9/l$. Tratamentul cu aceste medicamente trebuie oprit atunci când se ating niveluri ale trombocitelor $< 50 \times 10^9/l$ (vezi pct. 4.5).

Pacienții trebuie instruiți să raporteze medicului imediat dacă au orice semne de sângerare, acestea putând include peteșii, învinețire spontană, sângerare subconjunctivală sau altă sângerare neobișnuită (inclusiv epistaxis, sângerare a gingiilor, sânge în scaun sau sângerare menstruală neobișnuit de puternică), redoarea cefei, cefalee atipic de severă sau orice altă sângerare prelungită.

Nivelurile LDL-C

În cazul tratamentului cu Waylivra, nivelurile LDL-C pot crește dar, de obicei, rămân în limite normale.

Toxicitatea renală

A fost observată toxicitatea renală după administrarea volanesorsen și a altor oligonucleotide antisens cu administrare subcutanată sau intravenoasă. Se recomandă monitorizarea pentru detectarea nefrotoxicității prin test de rutină cu benzi de testare, efectuat trimestrial. În cazul unui rezultat pozitiv, trebuie efectuată o evaluare mai amplă a funcției renale, inclusiv creatinina serică și o colectare pe 24 de ore pentru a cuantifica proteinuria și a evalua clearance-ul creatininei. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care se înregistrează o valoare a proteinuriei ≥ 500 mg/24 ore sau o creștere a creatininei serice $\geq 0,3$ mg/dl ($26,5 \mu\text{mol/l}$) care este $>$ LSN, ori dacă clearance-ul creatininei estimat prin ecuația CKD-EPI este ≤ 30 ml/minut/ $1,73$ m². De asemenea, tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției oricăror simptome sau semne clinice de insuficiență renală, până la primirea rezultatelor precedentelor evaluări cu rol de confirmare.

Hepatotoxicitatea

A fost observată creșterea enzimelor hepatice după administrarea altor oligonucleotide antisens cu administrare subcutanată sau intravenoasă. Trebuie efectuată monitorizarea hepatotoxicității prin intermediul nivelului seric al enzimelor hepatice și bilirubinei, trimestrial. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care se înregistrează o singură valoare a ALT sau AST > 8 x LSN sau o creștere > 5 x LSN, care persistă ≥ 2 săptămâni, sau creșteri mai mici ale ALT sau AST care sunt asociate cu o bilirubină totală > 2 x LSN sau cu INR $> 1,5$. De asemenea, tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției oricăror simptome sau semne clinice de insuficiență hepatică sau hepatită.

Imunogenitate și inflamație

Nicio dovadă de afectare a profilului de siguranță sau răspunsului clinic nu a fost asociată cu prezența anticorpilor anti-medicament. Dacă se suspectează formarea unor anticorpi anti-medicament cu efect semnificativ clinic, contactați deținătorul autorizației de punere pe piață pentru a discuta referitor la testarea pentru anticorpi.

Monitorizarea inflamației trebuie evaluată prin măsurarea trimestrială a vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH).

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu într-o cantitate mai mică de 1 mmol (23 mg) per doza de 285 mg, prin urmare este, în principiu, lipsit de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii clinice privind interacțiunile medicamentoase.

Nu sunt de așteptat interacțiuni farmacocinetice relevante clinic între volanesorsen și substraturi, inductori sau inhibitori ai enzimelor citocromului P450 (CYP), precum și transportori de medicamente. Nu se cunoaște dacă efectul de scădere a trigliceridelor al volanesorsen și potențiala scădere a inflamației care urmează după acesta conduce la normalizarea exprimării enzimei CYP.

În studiile clinice, acest medicament a fost utilizat în combinație cu fibrați și uleiuri de pește, fără a exista un impact asupra farmacodinamicii sau farmacocineticii medicamentului. Nu au existat reacții adverse legate de interacțiunile inter-medicamentoase în cadrul programului clinic, însă aceasta se bazează pe date limitate.

Efectul administrării concomitente a acestui medicament cu alcool sau medicamente cunoscute ca având un potențial de hepatotoxicitate (de exemplu paracetamol) nu este cunoscut. Dacă se dezvoltă semne și simptome de hepatotoxicitate, utilizarea medicamentului hepatotoxic trebuie oprită.

Agenti antitrombotici și medicamente care pot scădea numărul trombocitelor

Nu se cunoaște dacă riscul de sângerare este crescut de utilizarea concomitentă a volanesorsen și agenți antitrombotici sau medicamente care pot scădea numărul trombocitelor sau pot afecta funcția trombocitelor. Trebuie avută în vedere întreruperea administrării medicamentelor antiplachetare/AINS/anticoagulantelor la niveluri ale trombocitelor $< 75 \times 10^9/l$ și tratamentul cu aceste medicamente trebuie oprit atunci când se ating niveluri ale trombocitelor $< 50 \times 10^9/l$ (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea volanesorsen la femeile gravide sunt inexistente.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte nocive, directe sau indirecte, asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii.

Alăptarea

În studiile non-clinice, nivelurile volanesorsen în lapte au fost foarte scăzute la femelele de șoarece care alăptează. Datele de farmacodinamică/toxicologie obținute la animale au indicat excrețarea volanesorsen în lapte în cantități foarte scăzute (vezi pct. 5.3). Datorită slabei biodisponibilități orale a acestui medicament, se consideră puțin probabil ca aceste concentrații scăzute în lapte să conducă la expunere sistemică din cauza alăptatului.

Nu se cunoaște dacă volanesorsen sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratament având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind efectul acestui medicament asupra fertilității la om. Volanesorsen nu a avut niciun efect asupra fertilității la șoarece.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Volanesorsen nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice la pacienții cu SCF, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în cursul tratamentului au fost scăderea numărului trombocitelor (vezi pct. 4.4), apărând la 40% din pacienți în cadrul studiilor pivotale, și reacțiile la locul de injectare, apărând la 82% din pacienți.

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Tabelul 2 prezintă reacțiile adverse din studiile de fază 3 la pacienții cu SCF care au primit volanesorsen subcutanat.

Frecvențele reacțiilor adverse sunt definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței.

Tabelul 2: Rezumatul reacțiilor adverse constatate în studii clinice la pacienți cu SCF (N=86)

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (N, %)	Frecvente (N, %)
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie (10,12%)	Leucopenie (2,2%) Eozinofilie (1,1%) Purpură trombocitopenică imună (1,1%) Hematom spontan (1,1%)
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacție de imunizare (3,3%) Hipersensibilitate (1,1%) Reacție de tipul bolii serului (1,1%)
Tulburări metabolice și de nutriție		Diabet zaharat (1,1%)
Tulburări psihice		Insomnie (1,1%)
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee (8,9%) Hipoestezie (1,1%) Presincope (1,1%) Migrenă retiniană (1,1%) Sincope (2,2%) Amețeală (1,1%) Tremor (1,1%)
Tulburări oculare		Hemoragie conjunctivală (1,1%) Vedere încețoșată (1,1%)
Tulburări vasculare		Hematom (3,3%) Hipertensiune arterială (1,1%) Hemoragie (1,1%) Bufeuri (1,1%)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Epistaxis (3,3%) Tuse (1,1%) Dispnee (2,2%) Congestie nazală (1,1%) Edem faringian (1,1%) Wheezing (1,1%)
Tulburări gastro-intestinale		Greață (8,9%) Diaree (4,5%)

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (N, %)	Frecvente (N, %)
		Xerostomie (1,1%) Sângerare gingivală (1,1%) Hemoragie bucală (1,1%) Mărirea glandei parotide (1,1%) Vomă (4,5%) Durere abdominală (4,5%) Distensie abdominală (1,1%) Dispepsie (1,1%) Tumefiere gingivală (1,1%)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Eritem (4,5%) Prurit (4,5%) Urticarie (3,3%) Hiperhidroză (2,2%) Erupție cutanată (3,3%) Petșii (1,1%) Echimoze (1,1%) Transpirații nocturne (1,1%) Papule (1,1%) Hipertrofie cutanată (1,1%) Tumefiere facială (1,1%)
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie (8,9%) Artralgie (6,7%) Durere la nivelul extremităților (5,6%) Artrită (2,2%) Durere de spate (2,2%) Durere musculoscheletală (2,2%) Durere de gât (2,2%) Spasme musculare (1,1%) Rigiditate articulară (1,1%) Miozită (1,1%) Durere la nivelul maxilarului (1,1%) Polimialgie reumatică (1,1%)
Tulburări renale și ale căilor urinare		Hematurie (1,1%) Proteinurie (1,1%)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Eritem la nivelul locului de injectare (67,78%) Durere la nivelul locului de injectare (38,44%) Paloare la nivelul locului de injectare (37,43%) Tumefiere la nivelul locului de injectare (25,29%) Prurit la nivelul locului de	Astenie (8,9%) Oboseală (8,9%) Hematom la nivelul locului de injectare (7,8%) Reacție la nivelul locului de injectare (6,7%) Urticarie la nivelul locului de injectare (5,6%)

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (N, %)	Frecvente (N, %)
	injectare (22,26%) Decolorare la nivelul locului de injectare (19,22%) Indurare la nivelul locului de injectare (17,20%) Învinețire la nivelul locului de injectare (10,12%) Edem la nivelul locului de injectare (10,12%)	Încălzire la nivelul locului de injectare (5,6%) Frisoane (5,6%) Pirexie (4,5%) Uscare la nivelul locului de injectare (4,5%) Hemoragie la nivelul locului de injectare (4,5%) Hipoestezie la nivelul locului de injectare (4,5%) Vezicule la nivelul locului de injectare (3,3%) Stare generală de rău (2,2%) Senzație de căldură (2,2%) Sindrom pseudo-gripal (2,2%) Disconfort la nivelul locului de injectare (2,2%) Inflamație la nivelul locului de injectare (2,2%) Masă apărută la nivelul locului de injectare (2,2%) Durere (2,2%) Parestezie la nivelul locului de injectare (1,1%) Crustă la nivelul locului de injectare (1,1%) Papulă la nivelul locului de injectare (1,1%) Edem (1,1%) Durere toracică de origine non-cardiacă (1,1%) Hemoragie la nivelul locului de puncționare a vasului (1,1%)
Investigații diagnostice	Scăderea numărului de trombocite (34,40%)	Creșterea creatininei sanguine (1,1%) Creșterea ureei sanguine (1,1%) Scăderea clearance-ului renal al creatininei (1,1%) Creșterea transaminazelor (1,1%) Scăderea numărului celulelor albe sanguine (1,1%) Scăderea hemoglobinei (1,1%) Creșterea enzimelor hepatice (1,1%) Creșterea raportului internațional normalizat (1,1%)
Leziuni, intoxicații și complicații legate de		Contuzie (3,3%)

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (N, %)	Frecvente (N, %)
procedurile utilizate		

Descrierea unor reacții adverse selecționate

Trombocitopenie

În studiul pivotal de fază 3 la pacienți cu SCF (studiul APPROACH), au fost observate scăderi confirmate ale numărului trombocitelor sub limita normală ($140 \times 10^9/l$) la 75% din pacienții cu SCF tratați cu volanesorsen și la 24% din pacienții tratați cu placebo; scăderi confirmate sub $100 \times 10^9/l$ au fost observate la 47% din pacienții tratați cu volanesorsen, comparativ cu niciun pacient tratat cu placebo. În studiul APPROACH și în extensia sa desfășurată în regim deschis (CS7), pacienții care au întrerupt tratamentul datorită numărului trombocitelor au inclus 3 pacienți cu numărul trombocitelor $< 25 \times 10^9/l$, 2 cu numărul trombocitelor între $25 \times 10^9/l$ și $50 \times 10^9/l$ și 5 cu numărul trombocitelor între $50 \times 10^9/l$ și $75 \times 10^9/l$. Niciunul din acești pacienți nu a prezentat evenimente hemoragice majore și toți s-au recuperat la un număr normal al trombocitelor după întreruperea administrării medicamentului și administrarea de glucocorticosteroizi acolo unde există indicație medicală pentru acest lucru.

Imunogenitate

În studiile clinice de fază 3 (CS16 și APPROACH), 16% și 30% dintre pacienții tratați cu volanesorsen au fost găsiți pozitivi la testul pentru anticorpi anti-medicament în cursul tratamentului de 6 luni, respectiv 12 luni. Nicio dovadă de afectare a profilului de siguranță sau răspuns clinic nu s-a asociat cu prezența anticorpilor anti-medicament; totuși, aceasta se bazează pe date pe termen lung limitate (vezi pct. 4.4).

Reacții la locul de injectare

Reacțiile la locul de injectare, definite ca orice reacție cutanată la locul de injectare care persistă mai mult de 2 zile, au apărut la 82% dintre pacienții tratați cu volanesorsen în cadrul studiului APPROACH și al extensiei acestuia în regim deschis (CS7). Aceste reacții locale au fost, în majoritate, ușoare și au constat, în mod tipic, din 1 sau mai multe din următoarele: eritem, durere, prurit sau tumefiere locală. Reacțiile la locul de injectare nu au apărut în cazul tuturor injecțiilor și au determinat întreruperea tratamentului la 1 pacient în cadrul studiului APPROACH.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență clinică cu supradozajul la acest medicament. În caz de supradozaj, pacienții trebuie să fie observați atent și să se administreze tratament de susținere, dacă este cazul. Este de așteptat ca simptomele de supradozaj să fie limitate la simptome constituționale și reacții la locul de injectare.

Este puțin probabil ca hemodializa să fie benefică având în vedere că volanesorsen este rapid distribuit în celule.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: {încă nealocat}, codul ATC: {încă nealocat}

Mecanism de acțiune

Volanesorsen este o oligonucleotidă antisens destinată să inhibe formarea apoC-III, o proteină cunoscută ca regulator atât al metabolismului trigliceridelor cât și al clearance-ului hepatic al chilomicronilor și altor lipoproteine bogate în trigliceride. Legarea selectivă a volanesorsen la acidul ribonucleic mesager (ARNm) al apoC-III în regiunea netranslatată 3' la poziția bazelor 489-508 cauzează degradarea ARNm. Această legare previne translatarea proteinei apoC-III, eliminând astfel un inhibitor al clearance-ului trigliceridelor și facilitând metabolizarea printr-o cale independentă de LPL.

Efecte farmacodinamice

Efectele Waylivra asupra parametrilor lipidici

În cadrul APPROACH, studiul clinic de fază 3 la pacienții cu SCF, Waylivra a redus nivelurile trigliceridelor, colesterolului total, colesterolului non-HDL, apoC-III, apoB-48 și trigliceridelor din chilomicroni, în condiții de repaus alimentar, și a crescut LDL-C, HDL-C și apoB (vezi Tabelul 3).

Tabelul 3: Valoarea medie inițială și modificarea procentuală a parametrilor lipidici de la momentul inițial la luna a 3-a

Parametru lipidic (g/l pentru apoC-III, apoB, apoB-48; mmol/l pentru colesterol, trigliceride)	Placebo (N=33)		Volanesorsen 285 mg (N=33)	
	Inițial	% Modificare	Inițial	% Modificare
Trigliceride	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%
Non-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%
Trigliceride din chilomicroni	20	+38%	22	-77%

Electrofiziologia cardiacă

La o concentrație a medicamentului de 4,1 ori mai mare decât concentrațiile plasmatice maxime ale medicamentului (C_{max}) date de doza maximă recomandată (285 mg prin injecție subcutanată), volanesorsen nu a prelungit intervalul QT corectat cu frecvența cardiacă (QTc).

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul APPROACH la pacienții cu SCF

Studiul APPROACH este un studiu clinic multicentric, dublu-orb, controlat față de placebo, cu durata de 52 de săptămâni, efectuat la 66 de pacienți cu SCF, care a evaluat doza de 285 mg de volanesorsen administrată prin injecție subcutanată (33 pacienți tratați cu volanesorsen, 33 tratați cu placebo).

Criteriul principal de includere a fost diagnosticul de SCF (hiperlipoproteinemie de tip 1) în combinație cu un istoric de chilomicronemie evidențiat prin documentarea serului lactescent sau documentarea măsurării TG \geq 880 mg/dl în stare de repaus alimentar.

Diagnosticul de SCF a necesitat documentarea a cel puțin una din următoarele:

- Homozigot confirmat, heterozigot compus sau heterozigot dublu pentru mutații cunoscute cu pierdere a funcției la genele cauzatoare de Tip 1 (precum LPL, APOC2, GPIHBP1 sau LMF1)
- Activitate plasmatică post-heparină a LPL \leq 20% din normal.

Pacienții care au luat Glybera în ultimii 2 ani înainte de screening au fost excluși din studiu.

Nouăsprezece din cei 33 de pacienți din grupul cu volanesorsen au parcurs 12 luni de tratament de studiu. Treisprezece din acești pacienți au înregistrat ajustare de doză / pauză de tratament în cursul studiului. Din aceștia 13, 5 au înregistrat o pauză de tratament, 5 au înregistrat o ajustare de doză, iar 3 au înregistrat atât o pauză de tratament cât și o ajustare de doză.

Vârsta medie a fost de 46 ani (interval 20-75 ani; 5 pacienți \geq 65 ani); 45% au fost bărbați; 80% au fost de rasă albă, 17% au fost asiatici și 3% au fost de alte rase. Indicele mediu de masă corporală a fost de 25 kg/m². Un istoric de pancreatită acută documentată a fost raportat la 76% dintre pacienți și un istoric de diabet a fost raportat la 15% dintre pacienți; 21% dintre pacienți au avut un istoric consemnat de lipemie retiniană și 23% dintre pacienți au avut un istoric consemnat de xantoame eruptive. Vârsta mediană la data diagnosticului a fost de 27 de ani, la 23% constatându-se o lipsă a cunoașterii unei mutații genetice pentru SCF.

La intrarea în studiu, 55% dintre pacienți erau pe tratamente hipolipemiente (48% pe fibrați, 29% pe uleiuri de pește, 20% pe inhibitori ai HMG-CoA reductazei), 27% erau pe medicație analgică, 20% erau pe inhibitori de agregare plachetară și 14% erau pe suplimente nutritive. Tratamentele hipolipemiente de fond au rămas neschimbate pe toată durata studiului. Pacienților le-a fost interzisă procedura de plasmafereză timp de 4 săptămâni înainte de screening precum și pe durata studiului; 11% dintre pacienți au primit anterior terapie genetică pentru deficit de lipoprotein lipază (adică alipogen tiparovec), în medie timp de 8 ani înainte de începerea studiului. După o perioadă de run-in cu dietă timp de 6 săptămâni, nivelul mediu al trigliceridelor în repaus alimentar, la momentul inițial, a fost de 2,209 mg/dl (25,0 mmol/l). Respectarea restricțiilor privind dieta și alcoolul a fost întărită prin sesiuni periodice de consiliere pe durata studiului.

Waylivra a condus la o scădere semnificativă statistic a nivelurilor trigliceridelor, comparativ cu placebo, în cadrul obiectivului primar de eficacitate, definit ca modificarea procentuală de la momentul inițial la luna a 3-a a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar, în plus față de o incidență mai scăzută a pancreatitei, pe durata de 52 de săptămâni a tratamentului, într-o analiză post-hoc (Tabelul 4).

În cadrul obiectivului primar de eficacitate, diferența de tratament dintre volanesorsen și placebo, reflectată în modificarea procentuală a valorii medii a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar, a fost de -94% (95% ÎI: -122%, -67%; $p < 0,0001$), cu o scădere de -77% față de momentul inițial (95% ÎI: -97, -56) la pacienții care au primit volanesorsen și o creștere de 18% față de momentul inițial (95% ÎI: -4, 39) la pacienții care au primit placebo (Tabelul 4).

Tabelul 4: Modificarea medie față de momentul inițial a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar în studiul de fază 3, controlat față de placebo, la pacienții cu SCF în luna a 3-a (APPROACH)

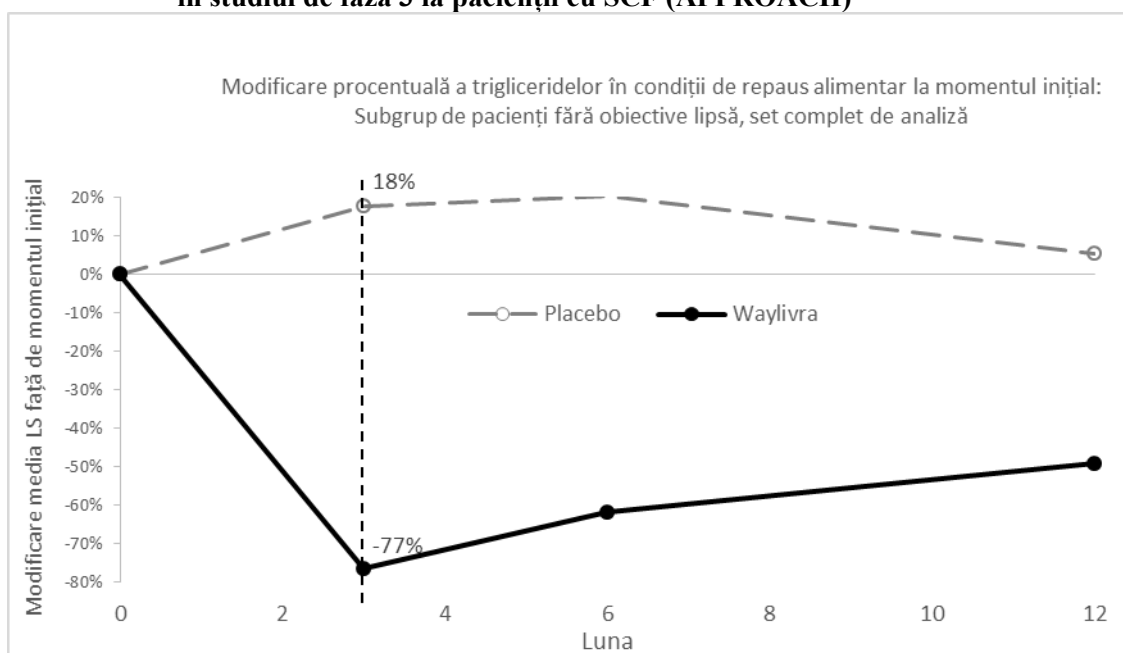
	Placebo (N=33)	Volanesorsen 285 mg (N=33)	Diferență relativă a modificării față de placebo
Modificarea medie procentuală LS (95% ÎI)	+18% (-4, 39)	-77% (-97, -56)	-94%* (-122, -67)
Modificarea medie absolută LS (95% ÎI) mg/dl sau mmol/l	+92 (-301, +486) mg/dl +1 (-3, +5) mmol/l	-1,712 (-2,094, -1.330) mg/dl -19 (-24, -15) mmol/l	-1,804 (-2,306, -1.302) mg/dl -20 (-26, -15) mmol/l

*valoarea $p < 0,0001$ (obiectiv primar de eficacitate)

Diferența = Media LS a [modificare % volanesorsen – modificare % placebo] (model ANCOVA)

Instalarea reducerii a fost rapidă, separarea față de placebo fiind observată începând de la 4 săptămâni iar răspunsul maxim fiind înregistrat la 12 săptămâni, o reducere a trigliceridelor semnificativă clinic și statistic fiind menținută pe durata celor 52 săptămâni (Figura 1). Modificarea medie procentuală a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar a fost semnificativ diferită între brațul cu volanesorsen și cel cu placebo la 3, 6 și 12 luni; brațul cu volanesorsen a inclus pacienți care nu și-au finalizat administrarea medicamentului dar au revenit pentru evaluare pe durata de 52 săptămâni a studiului. Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește efectul tratamentului între factorii de stratificare care țin de prezența sau absența concomitentă a acizilor grași omega-3 sau fibraților.

Figura 1: Modificarea medie procentuală LS a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar în studiul de fază 3 la pacienții cu SCF (APPROACH)



Este afișată modificarea medie procentuală LS față de momentul inițial a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar, pe baza datelor observate.

Diferența = Media LS a [modificare % volanesorsen – modificare % placebo] (model ANCOVA)

Valoarea p din modelul ANCOVA < 0,0001 în luna a 3-a (obiectiv primar de eficacitate), luna a 6-a și luna a 12-a

Rezultate suplimentare privind eficacitatea în ceea ce privește modificările trigliceridelor sunt prezentate în tabelul 5. Majoritatea pacienților care au primit volanesorsen au înregistrat o scădere semnificativă clinic a trigliceridelor.

Tabelul 5: Rezultate suplimentare privind modificările trigliceridelor în studiul APPROACH (obiectiv primar în luna a 3-a)

Parametru în luna a 3-a	Placebo (N=31)	Volanesorsen 285 mg (N=30)
Procentul de pacienți ^b cu trigliceride în condiții de repaus alimentar < 750 mg/dl (8,5 mmol/l)*	10%	77%
Procentul de pacienți ^c cu reducere ≥ 40% a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar**	9%	88%

^a Obiectivul la 3 luni a fost definit ca media rezultatelor evaluării la săptămâna 12 (ziua 78) și săptămâna 13 (ziua 85) în condiții de repaus alimentar. Dacă 1 vizită lipsea, atunci cealaltă vizită a fost utilizată ca obiectiv.

^b Numitorul pentru calcularea procentului a fost numărul total de pacienți în FAS cu valoarea la momentul inițial a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar ≥ 750 mg/dl (sau 8,5 mmol/l) în fiecare grup de tratament.

^c Numitorul pentru calcularea procentului a fost numărul total de pacienți în fiecare grup de tratament.

* valoarea $p = 0,0001$

**valoarea $p < 0,0001$

Valori p din modelul de regresie logistică având drept factori tratamentul, prezența pancreatitei și prezența concomitentă a acizilor grași omega-3 și/sau fibriților, iar valoarea la momentul inițial a trigliceridelor în condiții de repaus alimentar transformată logaritmice drept covariabilă.

În studiul APPROACH, incidența numerică a pancreatitei la pacienții tratați cu volanesorsen a fost mai mică comparativ cu placebo (3 pacienți și 4 evenimente în grupul de 33 de pacienți cu placebo față de 1 pacient și 1 eveniment în grupul de 33 de pacienți cu volanesorsen).

O analiză a pacienților cu istoric de evenimente recurente de pancreatită (≥ 2 evenimente în perioada de 5 ani înainte de ziua 1 de studiu) a indicat o reducere semnificativă a atacurilor de pancreatită la pacienții tratați cu volanesorsen comparativ cu pacienții tratați cu placebo ($p=0,0242$). În grupul cu volanesorsen, din cei 7 pacienți care au avut 24 atacuri de pancreatită confirmate în perioada premergătoare de 5 ani, niciunul dintre pacienți nu a prezentat un atac de pancreatită în perioada de tratament de 52 săptămâni. În grupul cu placebo, din cei 4 pacienți care au avut 17 atacuri de pancreatită confirmate în perioada premergătoare de 5 ani, 3 pacienți au prezentat 4 atacuri de pancreatită în perioada de tratament de 52 săptămâni.

Extensia de studiu în regim deschis la pacienții cu SCF

Studiul CS7 este un studiu de extensie multicentric, de fază 3, în regim deschis, aflat în desfășurare, destinat să evalueze siguranța și eficacitatea dozării și a dozării extinse cu volanesorsen la pacienții cu SCF. Toți pacienții înrolați fie au participat la studiul APPROACH, în studiul CS16, fie au fost noi pacienți cu SCF și au parcurs evaluările de calificare înainte de a primi volanesorsen 285 mg o dată pe săptămână sau cu o frecvență redusă, din motive de siguranță și tolerabilitate determinate în studiul index din care proveneau. Un total de 67 pacienți au fost tratați și 50 (74%) pacienți au rămas pe tratament, cifra alcătuită din 38 (76%) pacienți din grupul celor naivi la tratament, 9 (18%) din grupul celor cu APPROACH -volanesorsen și 3 (6%) din grupul celor cu CS16. Din cei 50 pacienți aflați încă pe tratament, 8 au înregistrat o pauză de tratament, 8 au înregistrat o ajustare de doză iar 29 au înregistrat atât o pauză de tratament cât și o ajustare de doză.

Cele mai recente date provenite din studiul CS7 aflat în desfășurare sunt furnizate în Tabelul 6. Modificarea procentuală a TG în condiții de repaus alimentar de la momentul inițial al studiului index până la luna a 3-a a studiului deschis, pentru pacienții cu APPROACH- și CS16-volanesorsen, a fost de -49,2% și -64,9%, respectiv. Modificarea procentuală a TG în condiții de repaus alimentar de la momentul inițial al studiului index până la luna a 6-a și luna a 12-a a studiului deschis, pentru pacienții cu APPROACH -volanesorsen, a fost de -54,8% și -35,1%, respectiv.

Tabelul 6: Rezumatul evoluției trigliceridelor în condiții de repaus alimentar (medie (DS, DSM), mg/dl) în timp în studiul CS7

Reper de timp	Grupul naiv la tratament (Momentul inițial al studiului deschis ^a , N=51)			APPROACH-volanesorsen (Momentul inițial al studiului index ^a , N=14)			CS16-volanesorsen (Momentul inițial al studiului index ^a , N=3)		
	n	Valoare observată	% modificare de la momentul inițial în CS7	n	Valoare observată	% modificare de la momentul inițial în APPROACH	n	Valoare observată	% modificare de la momentul inițial în CS16
Moment inițial ^a	51	2341 (1,193, 167)	-	14	2641 (1,228, 328)	-	3	2288 (1,524, 880)	-

Luna 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)	-43,0 (19,7, 11,4)
Luna 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)	-39,9 (34,2, 19,7)
Luna 12	39	1345 (959, 154)	-31,6 (44,6, 7,1)	12	1670 (1,198, 346)	-35,1 (45,6, 13,2)	3	1369 (897, 518)	39,9 (34,2, 19,7)
Luna 15	22	1374 (1.090, 232)	-36,4 (41,0, 8,7)	10	1886 (1,219, 386)	-26,5 (57,4, 18,1)	0	NC	NC
Luna 18	9	1139 (690, 230)	-38,7 (42,1, 14,0)	7	1713 (1.122, 424)	-38,4 (32,2, 12,2)	0	NC	NC

^a Valorile la momentul inițial pentru grupul naiv la tratament au fost luate din studiul deschis CS7 iar valorile la momentul inițial pentru grupurile APPROACH-volanesorsen și CS16-volanesorsen au fost luate din studiul index respectiv.

NC = ne-calculat

Pacienți vârstnici

Studiile clinice au inclus 4 pacienți cu SCF cu vârsta de 65 ani tratați cu volanesorsen în studiile randomizate controlate (studiul de fază II CS2, 1 pacient; APPROACH 3 pacienți), precum și 6 pacienți cu vârsta de 65 ani și peste în studiul de extensie deschis (CS7). Nu au fost observate diferențe globale în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea între acești pacienți și pacienții mai tineri, însă datele sunt limitate la această sub-populație.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu volanesorsen la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul sindromului chilomicronemiei familiale (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

În urma injectării subcutanate, concentrațiile plasmatice maxime de volanesorsen sunt atinse, în mod tipic, în 2 până la 4 ore. Biodisponibilitatea absolută a volanesorsen în urma unei administrări subcutanate unice este de aproximativ 80% (cel mai probabil, este mai mare deoarece a fost utilizată o ASC de 0 până la 24 ore și volanesorsen are un timp de înjumătățire > 2 săptămâni).

După administrarea unei doze de 285 mg o dată pe săptămână la pacienți cu SCF, media geometrică estimată (% coeficientului de variație a mediei geometrice) a C_{max} la starea de echilibru este de 8,92 $\mu\text{g/ml}$ (35%), ASC_{0-168h} este de 136 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (38%) și C_{trough} este de 127 ng/ml (58%) la pacienții care au rămas negativi la testul pentru anticorpii anti-medicament. Un regim alternativ de dozare cu 285 mg volanesorsen la fiecare două săptămâni a condus la o $C_{trough,ss}$ de aproximativ 58,0 ng/ml cu C_{max} și ASC similare comparativ cu regimul de administrare săptămânal.

Distribuție

Volanesorsen a fost distribuit rapid și pe scară largă în țesuturi în urma administrării subcutanate sau intravenoase, la toate speciile evaluate. Volumul de distribuție estimat la starea de echilibru (V_{ss}) la pacienții cu SCF este de 330 l. Volanesorsen se leagă puternic pe proteinele plasmatice la om (> 98%) iar legarea este independentă de concentrație.

Studiile *in vitro* arată că volanesorsen nu este un substrat sau un inhibitor al glicoproteinei P (P-gp), proteinei de rezistență în cancerul de sân (BCRP), polipeptidelor transportoare ale anionilor organici (OATP1B1, OATP1B3), pompei de export al sărurilor biliare (BSEP), transportorilor de cationi organici (OCT1, OCT2) sau transportorilor de anioni organici (OAT1, OAT3).

Metabolizare

Volanesorsen nu este un substrat pentru metabolismul CYP și este metabolizat în țesuturi de către endonucleaze pentru a forma oligonucleotide mai scurte, care reprezintă substraturi pentru metabolizare suplimentară de către exonucleaze. Volanesorsen nemodificat reprezintă componenta circulantă predominantă.

Studiile *in vitro* indică faptul că volanesorsen nu este un inhibitor al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4, ori un inductor al CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4.

Eliminare

Eliminarea implică atât metabolizarea în țesuturi cât și excreția în urină. Eliminarea urinară a medicamentului parental a fost limitată la om, cu < 3% din doza subcutanată administrată fiind recuperată în decurs de 24 de ore de la administrare. Medicamentul parental și metaboliții cu lanț scurtat cu 5 până la 7 meri au reprezentat 26% și, respectiv 55% din oligonucleotidele recuperate din urină. În urma administrării subcutanate, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 2 până la 5 săptămâni.

La animale, eliminarea volanesorsen a fost lentă și a avut loc în principal prin excreție urinară, reflectând clearance-ul plasmatic rapid, în principal în țesuturi. Atât volanesorsen cât și metaboliții oligonucleotidici mai scurți (în principal metaboliții cu 7 meri (generați fie prin deleții 3' fie prin deleții 5')) au fost identificați în urină la om.

Liniaritate/Non-liniaritate

Farmacocinetica volanesorsen după doză unică și doze multiple la voluntari sănătoși și la pacienți cu hipertrigliceridemie a arătat că C_{max} pentru volanesorsen este proporțională cu doza în intervalul de doză 100 - 400 mg iar ASC evoluează puțin mai mult decât proporțional cu doza pe același interval de dozare. Starea de echilibru a fost atinsă după aproximativ 3 luni de la începerea administrării volanesorsen. A fost observată acumularea în ceea ce privește C_{trough} (de 7 până la 14 ori) și a fost observată o creștere mică sau inexistentă a C_{max} sau ASC în urma administrării săptămânale s.c. cu o doză de 200 până la 400 mg. O oarecare acumulare a fost observată în ceea ce privește ASC și C_{max} pentru doza de 50 până la 100 mg. Întrucât doza administrată va fi de 285 mg la fiecare două săptămâni, sau 142,5 mg săptămânal, este de așteptat o creștere mică a C_{max} sau ASC după administrări a multiple doze, în context clinic.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

O analiză farmacocinetică populațională sugerează că insuficiența renală ușoară până la moderată nu are efect relevant clinic asupra expunerii sistemice la volanesorsen. Nu sunt disponibile date referitoare la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica volanesorsen la pacienții cu insuficiență hepatică nu este cunoscută.

Vârstă, sex, greutate corporală și rasă

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, vârsta, greutatea corporală, sexul și rasa nu au un efect relevant clinic asupra expunerii la volanesorsen. Sunt disponibile date limitate referitoare la subiecții cu vârsta > 75 ani.

Formarea anticorpilor anti-volanesorsen care afectează farmacocinetica

Formarea anticorpilor de legare la volanesorsen a părut să crească C_{trough} de 2- până la 19-ori.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Au fost observate reduceri dependente de doză și de timp ale numărului trombocitelor la maimuțele *Cynomolgus*, în cadrul unor studii cu doză repetată. Scăderea a fost graduală, auto-susținută și nu a ajuns până la niveluri periculoase. La maimuțe individuale, a fost observată trombocitopenia severă în cadrul studiului de 9 luni cu grupuri tratate cu medicament la niveluri de expunere relevante clinic, aceasta fiind observată și în studiile clinice. Scăderea numărului trombocitelor nu a fost acută și a condus la valori sub 50000 celule/ μl . Numărul trombocitelor s-a recuperat după încetarea tratamentului dar a scăzut din nou sub 50000 celule/ μl după ce tratamentul a fost reluat, la unele maimuțe. De asemenea, au fost observate cazuri de număr scăzut de trombocite în studii cu doze repetate, efectuate la rozătoare. În prezent nu este cunoscut un mod de acțiune care duce la trombocitopenia observată.

În studiile non-clinice, nivelurile volanesorsen în lapte au fost foarte scăzute la femelele de șoarece care alăptează. Concentrațiile în laptele matern la șoarece au fost de > 800 ori mai scăzute decât concentrațiile tisulare efective în ficatul matern. Datorită slabei biodisponibilități orale a volanesorsen, se consideră puțin probabil ca aceste concentrații scăzute în lapte să conducă la expunere sistemică din cauza alăptatului (vezi pct. 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Acest medicament poate fi scos din frigider și păstrat, în cutia originală, la temperatura camerei, (sub 30 °C) timp de cel mult 6 săptămâni. În această perioadă de 6 săptămâni, poate fi păstrat, după necesități, în frigider și la temperatura camerei (cel mult 30 °C). Acest medicament trebuie eliminat imediat dacă nu este utilizat în decurs de 6 săptămâni de când a fost scos pentru prima oară din frigider.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 ° - 8 °C).
A nu se congela.
A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută, cu doză unică, din sticlă de tip I, cu dop din cauciuc clorbutil siliconat și ac încorporat cu capac, umplută cu 1,5 ml de soluție.

Ambalaj cu dimensiune pentru o seringă preumplută sau ambalaj multiplu cu 4 (4 ambalaje de 1) seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Acest medicament trebuie examinat vizual înainte de administrare. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră până la ușor gălbuie. Dacă soluția este tulbure sau conține particule solide vizibile, conținutul nu trebuie injectat iar medicamentul va trebui returnat la farmacie.

Utilizați fiecare seringă preumplută numai o dată, după care puneți-o într-un recipient de eliminare a obiectelor ascuțite, în vederea eliminării conform regulilor comunității.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 03 mai 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în termen de 6 luni de la autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Waylivra în fiecare Stat Membru, Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) trebuie să se pună de acord în legătură cu conținutul și formatul programului educațional, incluzând mediile de comunicare, modalitățile de distribuție și alte aspecte ale programului, cu Autoritatea Națională Competentă.

Obiectivul programului este să furnizeze informații în legătură cu riscul de trombocitopenie și sângerare, să informeze în legătură cu monitorizarea trombocitelor și să furnizeze detalii despre algoritmul de ajustare a frecvenței de dozare.

DAPP va avea grijă ca, în fiecare Stat Membru în care Waylivra este pus pe piață, toți profesioniștii din domeniul sănătății, pacienții și persoanele care acordă îngrijire pacienților, care este de așteptat să prescrie, să distribuie și să utilizeze Waylivra, să aibă acces la/să li se furnizeze următorul pachet educațional:

- Material educațional pentru medic
- Pachet informațional pentru pacient

- **Materialul educațional pentru medic** trebuie să conțină:
 - Rezumatul caracteristicilor produsului
 - Ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății

- **Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății** va conține următoarele elemente cheie:
 - Informații relevante privind trombocitopenia și sângerarea severă
 - Detalii privind populația cu risc înalt de trombocitopenie și sângerare (de exemplu persoanele cu greutate corporală sub 70 kg) și pacienții la care Waylivra este contraindicat (adică pacienții cu trombocitopenie cronică sau inexplicabilă)
 - Recomandări în legătură cu monitorizarea trombocitelor, incluzând recomandări de ajustare a dozei, atât înainte cât și după tratament
 - Faptul că pacienții trebuie să fie atenționați în legătură cu posibilitatea apariției trombocitopeniei și cu faptul că trebuie să solicite asistență medicală imediată în caz de semne de sângerare Trebuie să li se reamintească pacienților să citească prospectul și ghidul pentru pacienți/persoanele care acordă îngrijire pacienților
 - Informații despre registrul bolii SCF și studiul PASS, precum și importanța contribuției la aceste studii

- **Pachetul informațional pentru pacient** trebuie să conțină:
 - Prospectul
 - Un ghid pentru pacienți/persoanele care acordă îngrijire pacienților

- **Ghidul pentru pacienți/persoanele care acordă îngrijire pacienților** va conține următoarele mesaje cheie:
 - Informații relevante privind trombocitopenia și sângerarea severă
 - Importanța monitorizării nivelurilor trombocitelor
 - Posibila necesitate de a ajusta dozele sau de pauze de tratament, în funcție de rezultatele testului pentru trombocite
 - Necesitatea de a conștientiza și a fi în alertă în legătură cu semnele de trombocitopenie și importanța solicitării de asistență medicală imediată din partea unui profesionist din domeniul sănătății
 - Informații despre registrul bolii SCF și studiul PASS, precum și încurajarea pentru a participa la aceste studii

- Raportarea oricărei reacții adverse la medicament către un profesionist din domeniul sănătății

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin „aprobare condiționată” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (7) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
<p>PASS non-intervențional: solicitantul trebuie să efectueze și să depună rezultatele unui studiu bazat pe un Registru pentru a se evalua siguranța Waylivra în ceea ce privește trombocitopenia și sângerarea (incluzând rata de incidență, severitatea și rezultatele) la pacienții cu SCF, conform recomandării de dozare și algoritmului de dozare, și să investigheze aderența la cerințele privind monitorizarea trombocitelor și ajustarea dozei.</p> <p>Solicitantul va asigura urmărirea pe termen lung a pacienților cuprinși în Registru.</p>	Q3 2026

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ – AMBALAJ UNIC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Waylivra 285 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
volanesorsen

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml conține volanesorsen sodic 200 mg, echivalent cu volanesorsen 190 mg.
Fiecare seringă preumplută cu doză unică conține volanesorsen 285 mg în 1,5 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric și hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă.
1 seringă preumplută

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

De unică folosință.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela. Poate fi păstrat la temperatura camerei timp de cel mult 6 săptămâni.
Data când a fost prima oară scos din frigider:

A se păstra seringa în cutia exterioară pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Waylivra

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}
SN: {număr}
NN: {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIA EXTERIOARĂ – AMBALAJ MULTIPLU CU CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Waylivra 285 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
volanesorsen

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml conține volanesorsen sodic 200 mg, echivalent cu volanesorsen 190 mg.
Fiecare seringă preumplută cu doză unică conține volanesorsen 285 mg în 1,5 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric și hidroxid de sodiu

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută.
Pachet multiplu: 4 (4 ambalaje de 1) seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

De unică folosință
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela. Poate fi păstrat la temperatura camerei timp de cel mult 6 săptămâni.
A se păstra seringă în cutia exterioră pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Waylivra

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}
SN: {număr}
NN: {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA INTERIOARĂ – AMBALAJ MULTIPLU FĂRĂ CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Waylivra 285 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
volanesorsen

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml conține volanesorsen sodic 200 mg, echivalent cu volanesorsen 190 mg.
Fiecare seringă preumplută cu doză unică conține volanesorsen 285 mg în 1,5 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric și hidroxid de sodiu

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută.
1 seringă preumplută. Componentă a unui pachet multiplu, nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

De unică folosință
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela. Poate fi păstrat la temperatura camerei timp de cel mult 6 săptămâni.
Data când a fost prima oară scos din frigider:

A se păstra seringa în cutia exterioară pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Waylivra

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}
SN: {număr}
NN: {număr}

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Waylivra 285 mg injecție
volanesorsen
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1.5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Waylivra 285 mg soluție injectabilă în seringă preumplută volanesorsen

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Waylivra și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Waylivra
3. Cum să utilizați Waylivra
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Waylivra
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Waylivra și pentru ce se utilizează

Waylivra conține substanța activă volanesorsen, care ajută la tratarea unei afecțiuni numită sindromul chilomicronemiei familiale (SCF). SCF este o boală genetică ce cauzează niveluri anormal de înalte ale grăsimilor numite trigliceride în sânge. Aceasta poate conduce la inflamația pancreasului, cauzând o durere puternică. Însoțit de o dietă controlată, săracă în grăsimi, Waylivra ajută la scăderea nivelurilor trigliceridelor în sânge.

Waylivra poate fi administrat după ce ați luat deja alte medicamente utilizate pentru scăderea nivelurilor trigliceridelor în sânge, fără ca acestea să aibă prea mult efect.

Vi se va administra Waylivra numai dacă testul genetic va confirma că aveți SCF și se va considera că aveți risc înalt de a face pancreatită.

În cursul tratamentului cu Waylivra, trebuie să continuați dieta cu conținut foarte redus de grăsimi pe care v-a prescris medicul.

Acest medicament este destinat pentru pacienți cu vârste de 18 ani și peste.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Waylivra

Nu utilizați Waylivra:

- dacă sunteți alergic la volanesorsen sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).
- dacă aveți o afecțiune numită trombocitopenie, ceea ce înseamnă că aveți un număr foarte scăzut de trombocite în sânge (mai puțin de $140 \times 10^9/l$). Ați putea observa acest lucru dacă

aveți o rană care cauzează sângerare și durează mult timp ca aceasta să se oprească (mai mult de 5-6 minute pentru o zgârietură a pielii). Medicul dumneavoastră vă va face un test pentru a determina acest lucru înainte să începeți tratamentul cu acest medicament. Este posibil să nu fi știut până atunci că aveți această afecțiune, sau ce anume o putea cauza.

Dacă oricare dintre cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră sau dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, cu asistenta medicală sau cu farmacistul înainte de a utiliza Waylivra.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Waylivra, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveți sau ați avut oricare din următoarele probleme medicale:

- Niveluri foarte înalte ale trigliceridelor care nu se datorează SCF.
- Un număr scăzut de trombocite (trombocitopenie), un tip de celule sanguine care se adună împreună pentru a ajuta la coagularea sângelui; medicul dumneavoastră vă va face un test de sânge înainte să începeți să utilizați acest medicament, pentru a verifica numărul de trombocite din sânge.
- Orice problemă de ficat sau rinichi.

Analize de sânge

Medicul dumneavoastră vă va face un test de sânge înainte de a începe să utilizați acest medicament, pentru a verifica numărul trombocitelor și apoi, la intervale regulate după ce ați început să utilizați Waylivra, pentru a verifica nivelul trombocitelor.

Trebuie să consultați imediat un medic dacă aveți orice semne ce indică niveluri scăzute ale trombocitelor, precum sângerare prelungită și neobișnuită, pete roșii apărute pe piele (numite peteșii), învințire inexplicabilă, sângerări care nu se mai opresc sau sângerări din nas, gât înțepenit sau o durere de cap severă.

Medicul dumneavoastră vă va putea face, de asemenea, un test de sânge la fiecare 3 luni, pentru a verifica dacă există semne de afectare a ficatului. Trebuie să consultați imediat medicul dumneavoastră dacă aveți orice semne de afectare a ficatului, precum îngălbenirea pielii și a albului ochilor, durere sau umflare în abdomen, senzație sau stare de boală, confuzie sau o senzație generală de rău.

Dacă este necesar, medicul dumneavoastră va putea schimba frecvența cu care utilizați acest medicament sau poate opri utilizarea lui pentru o perioadă. Ar putea fi necesar să consultați un medic specializat în boli ale sângelui pentru a determina dacă trebuie să continuați tratamentul cu Waylivra sau nu.

Teste de urină

Medicul dumneavoastră vă va putea face un test de urină și/sau sânge la fiecare 3 luni, pentru a verifica dacă prezentați semne de afectare a rinichilor. Trebuie să consultați imediat medicul dumneavoastră dacă aveți orice semne de afectare a rinichilor, precum umflarea gleznelor, gambelor și labelor picioarelor, producerea unei cantități de urină mai mici decât de obicei, scurtarea respirației, senzație de boală, confuzie sau stare de oboseală puternică sau moleșeală.

Dietă

Înainte de a începe să utilizați acest medicament, trebuie să începeți să urmați o dietă care are rolul de a ajuta la scăderea nivelurilor trigliceridelor în sânge.

Este important să urmați această dietă care scade nivelul trigliceridelor cât timp utilizați Waylivra.

Copii și adolescenți

Nu utilizați Waylivra dacă aveți vârsta sub 18 ani. Utilizarea Waylivra la pacienții cu vârste sub 18 ani nu a fost studiată.

Waylivra împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți tratat cu oricare dintre următoarele:

- Medicamente pentru prevenirea cheagurilor de sânge, de exemplu acid acetilsalicilic, dipiridamol sau warfarină.
- Alte medicamente care pot modifica modul de coagulare a sângelui, inclusiv medicamente antiinflamatorii nesteroidiene precum ibuprofen, medicamente utilizate pentru prevenirea atacurilor de cord și a accidentelor vasculare cerebrale precum clopidogrel, ticagrelor și prasugrel, antibiotice precum penicilină, medicamente precum ranitidină (utilizate pentru a reduce aciditatea în stomac) și chinină (utilizate pentru tratarea malariei).
- Medicamente care pot cauza probleme cu ficatul, precum paracetamol.

Waylivra împreună cu alcool

Efectul administrării Waylivra împreună cu alcool nu este cunoscut. Trebuie să evitați alcoolul în cursul tratamentului cu acest medicament datorită riscului de probleme cu ficatul.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament. Este preferabil să se evite utilizarea Waylivra în timpul sarcinii.

Nu se cunoaște dacă Waylivra trece în laptele matern. Se recomandă să discutați despre alăptare cu medicul dumneavoastră pentru a vedea ce este mai bine pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este de așteptat ca Waylivra să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu într-o cantitate mai mică de 1 mmol (23 mg) per doză, prin urmare este, în principiu, lipsit de sodiu.

3. Cum să utilizați Waylivra

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Înainte de a vi se administra acest medicament, medicul dumneavoastră va exclude alte cauze de creștere a nivelului trigliceridelor, precum diabet sau probleme cu tiroida.

Medicul dumneavoastră vă va spune cât de des trebuie să luați acest medicament. Acesta poate schimba frecvența cu care să îl utilizați sau poate opri tratamentul pentru o perioadă sau permanent, în funcție de rezultatele testelor dumneavoastră de sânge și urină sau de apariția reacțiilor adverse.

Dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește veți primi instructaj asupra modului de utilizare a Waylivra, conform instrucțiunilor din acest prospect. Waylivra trebuie injectat sub piele așa cum v-a arătat medicul, asistenta medicală sau farmacistul și trebuie să aveți grijă să injectați întreaga cantitate de lichid din seringă. În fiecare seringă preumplută, de unică folosință, a acestui medicament, se găsește o doză de 285 mg în 1,5 ml.

Înainte de a utiliza acest medicament este important să citiți, să înțelegeți și să urmați îndeaproape instrucțiunile de utilizare.

Instrucțiunile de utilizare sunt furnizate la sfârșitul acestui prospect.

Dacă utilizați mai mult Waylivra decât trebuie

Dacă vă injectați prea mult Waylivra, contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul sau mergeți imediat la camera de urgențe a unui spital, chiar dacă nu aveți simptome.

Dacă uitați să utilizați Waylivra

Dacă uitați o doză, contactați medicul dumneavoastră pentru a întreba când trebuie să luați următoarea doză. Dacă uitați o doză și observați acest lucru în primele 48 de ore, trebuie să administrați doza uitată cât mai curând posibil. Dacă nu observați acest lucru în primele 48 de ore, doza uitată trebuie sărită și va fi administrată următoarea injecție conform planificării. Nu injectați mai mult de o doză în interval de 2 zile.

Dacă încetați să utilizați Waylivra

Nu încetați să utilizați Waylivra decât dacă ați discutat cu medicul dumneavoastră despre încetarea utilizării medicamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră:

- Simptome care pot indica niveluri scăzute ale trombocitelor în sânge (trombocitele sunt celule importante pentru coagularea sângelui). Trebuie să consultați imediat un medic dacă aveți orice semne ce indică niveluri scăzute ale trombocitelor, precum sângerare prelungită și neobișnuită, pete roșii apărute pe piele (numite peteșii), învinețire inexplicabilă, sângerări care nu se mai opresc sau sângerări din nas, gât înțepenit sau o durere de cap severă.

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Reacții la locul de injectare (durere, înroșire, căldură, uscăre, umflare, mâncărime, furnicături, întărire, apariția de pustule, vânătăi, sângerare, amorțeală, modificarea culorii sau o senzație de arsură la locul de injectare). Puteți reduce probabilitatea de a avea reacții la locul de injectare așteptând ca Waylivra să ajungă la temperatura camerei înainte de a face injecția și aplicând gheață pe locul injecției după ce faceți injecția.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Teste de sânge care arată niveluri neobișnuit de ridicate sau de scăzute ale celulelor albe sanguine în sângele dumneavoastră
- Învinețire ușoară sau excesivă, ori învinețire fără o cauză aparentă
- Sângerare sub piele care apare ca o erupție trecătoare pe piele, sângerare din gingii sau gură, sânge în urină sau în scaun, sângerare din nas sau ciclul menstrual neobișnuit de abundent
- O reacție alergică, ale cărei simptome includ erupții pe piele, rigiditatea articulațiilor sau febră
- Sânge sau proteine în urină
- Modificări ale rezultatelor testelor de sânge, incluzând:
 - o o creștere a nivelului anumitor componente din sânge: creatinină, uree, transaminaze, enzime ale ficatului
 - o o creștere a timpului de coagulare a sângelui
 - o o scădere a nivelurilor hemoglobinei în sânge
 - o o scădere a debitului cu care sângele trece prin rinichi

- Diabet zaharat, ale cărui simptome includ sete crescută, necesitatea frecventă de a urina (în special noaptea), foame extrem de puternică, oboseală severă și scădere în greutate inexplicabilă
- Dificultăți cu somnul
- Durere de cap, amorțeală, senzație de furnicături sau înțepături pe piele, senzație de leșin sau leșin, tremurături
- Tulburări vizuale precum perceperea de lumini intermitente sau orbire temporară, de scurtă durată, la un ochi, sângerare sub suprafața ochiului sau vedere încețoșată
- Hipertensiune arterială
- Bufeuri, transpirație crescută, transpirații nocturne, frisoane, senzație de căldură, durere, sindrom de tip gripal sau o stare generală de rău
- Tuse, respirație dificilă, blocarea nasului, tumefiere în gât, respirație șuierătoare
- Senzație de rău sau stare de rău, gură uscată, diaree, tumefierea gâtului, feței sau gingiilor, durere sau umflare la nivelul stomacului, indigestie
- Înroșirea pielii, erupție trecătoare pe piele, coșuri, îngroșare sau descumare a pielii, ori mâncărime pe piele cunoscută sub numele de urticarie
- Durere musculară, durere în mâini sau picioare, durere sau rigiditate a articulațiilor, durere de spate, durere de gât, durere de maxilar, spasme musculare sau alte dureri în corp
- Oboseală severă (fatigabilitate), slăbiciune sau lipsă de energie, retenție de lichid, durere în piept care nu are legătură cu inima

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Waylivra

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta seringii după „EXP”. Vă rugăm să rețineți că data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 ° - 8 °C).

A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

Waylivra poate fi menținut la temperatura camerei (până la 30 °C), în cutia originală, timp de cel mult 6 săptămâni după scoaterea acestuia din frigider. În această perioadă de timp, acest medicament poate fi ținut la temperatura camerei sau pus înapoi în frigider, după cum este necesar. Data când scoateți pentru prima oară pachetul din frigider trebuie consemnată pe cutia exterioară, în spațiul indicat. Dacă nu este utilizat în decurs de 6 săptămâni de la data când a fost scos pentru prima oară din frigider, medicamentul trebuie eliminat. Dacă data de expirare de pe eticheta seringii este depășită în această perioadă de 6 săptămâni de păstrare la temperatura camerei, seringă nu trebuie utilizată ci va fi eliminată.

Nu utilizați acest medicament dacă soluția este tulbure sau conține particule solide; aceasta trebuie să fie limpede și incoloră până la ușor gălbuie.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Waylivra

- Substanța activă este volanesorsen. Fiecare seringă preumplută cu doză unică conține volanesorsen 285 mg în 1,5 ml soluție.
- Celelalte componente sunt apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu și acid clorhidric (pentru a ajusta nivelul de aciditate, consultați punctul 2, paragraful „Sodiu”).

Cum arată Waylivra și conținutul ambalajului

Waylivra este furnizat într-o cutie de carton, ca seringă cu doză unică, cu ac și capac pentru ac, preumplută cu o soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie. Este umplută astfel încât să livreze 1,5 ml de soluție prin apăsarea completă a pistonului seringii.

Medicamentul este disponibil fie sub formă de cutie conținând 1 seringă preumplută, fie sub formă de ambalaj multiplu cu 4 (4 ambalaje a câte 1 cutie de carton) seringi preumplute.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

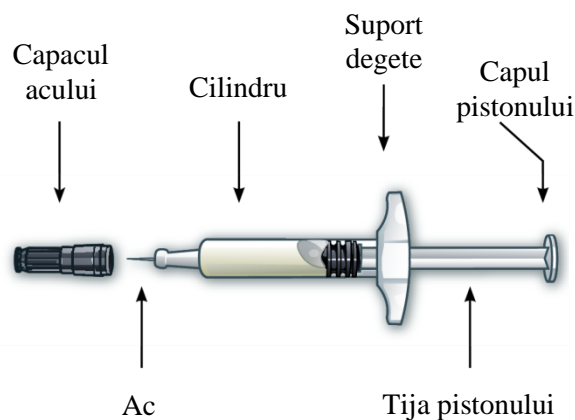
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

Instrucțiuni de utilizare

Waylivra este o injecție care se administrează sub piele, cu o seringă preumplută, consumabilă, de unică folosință.

Nu utilizați Waylivra decât după ce înțelegeți bine procedura descrisă mai jos. Dacă aveți întrebări referitoare la modul de utilizare a Waylivra, vă rugăm să contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Componentele seringii preumplute



Pregătiți-vă pentru injectare

1. Spălați-vă pe mâini și adunați materialele

Spălați-vă bine pe mâini cu săpun (timp de cel puțin 3 minute), apoi uscați-le bine. Puneți următoarele articole pe o suprafață curată, dreaptă, într-o zonă bine luminată (Figura A).

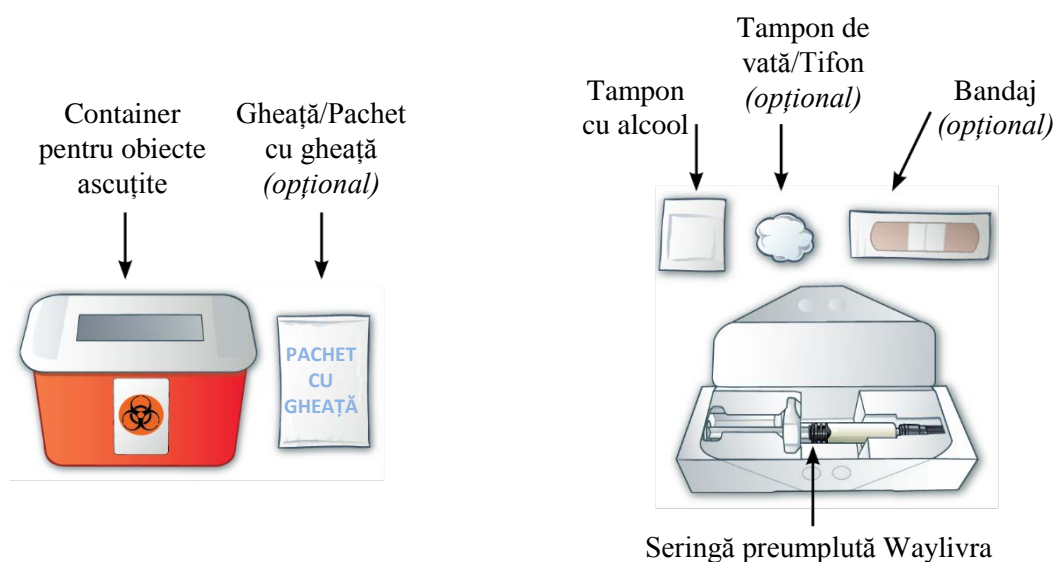


Figura A

2. Lăsați siringa să ajungă la temperatura camerei

Dacă siringa a stat în frigider, lăsați siringa preumplută să ajungă la temperatura camerei, scoțând-

o din frigider cu cel puțin 30 de minute înainte de a face injecția.

Injecția cu lichid rece poate cauza reacții la locul de injectare, precum durere, înroșire sau umflare.



Nu încălziți seringă în niciun alt fel, de exemplu folosind cuptorul cu microunde sau apa caldă.

3. Verificați data de expirare

Verificați data de expirare înscrisă pe cutie.

Data de expirare de pe ambalaj se referă la durata de viață a medicamentului când este păstrat la frigider.

Data când scoateți pentru prima oară pachetul din frigider trebuie consemnată pe cutia exterioară, în spațiul indicat.

Nu utilizați Waylivra dacă data de expirare este depășită sau dacă acesta a fost păstrat timp de mai mult de 6 săptămâni la temperatura camerei. Apelați la medicul dumneavoastră sau la farmacist pentru a vă completa stocul.

4. Scoateți seringă și inspectați medicamentul

Deschideți cutia și scoateți seringă, apucând de cilindrul seringii, apoi trăgând-o direct în afară (Figura C).

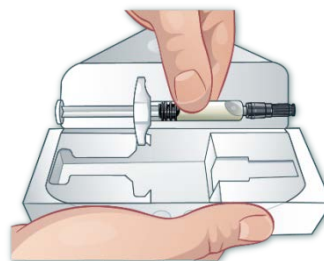


Figura C

Observați lichidul din seringă. Medicamentul trebuie să fie limpede și incolor până la ușor gălbui. Este normal să vedeți o bulă mare de aer (Figura D).

Nu încercați să eliminați bula de aer înainte de injectare. Injectarea soluției împreună cu bula de aer este inofensivă.

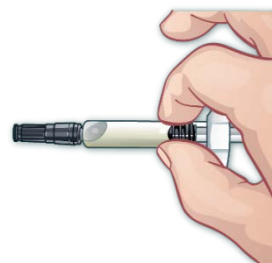


Figura D

5. Alegeți un loc pentru injecție

Pentru auto-injecțare:

Stomac – Zona stomacului după cum este indicată, cu excepția a 5 centimetri în jurul

buricului.

Coapse – Zona din față, de la mijloc, după cum este indicat (Figura E).

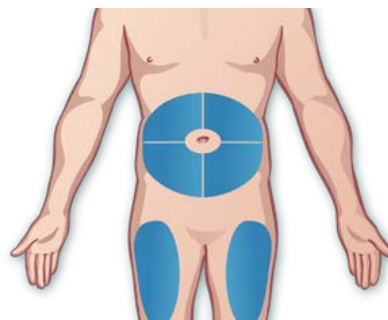


Figura E

Dacă administrați injecția altcuiva, în calitate de îngrijitor, în plus față de zonele menționate mai sus:

Brațe – Zona din spate a brațelor, după cum este indicat (Figura F).

Pentru toate injecțiile:

Alternați zona de injecție pentru fiecare injecție.

Evitați să faceți injecția, unde poate exista presiune sau frecat din cauza îmbrăcămintei pe zona de injecție.

Nu faceți injecția în zone cu tatuaje, nevi, cicatrici, semne din naștere, vânătăi, erupții cutanate sau în zone în care pielea este sensibilă, înroșită, întărită, deteriorată, arsă sau inflamată.

Dacă nu sunteți sigur de locul unde să faceți injecția, discutați cu furnizorul dumneavoastră de servicii medicale.

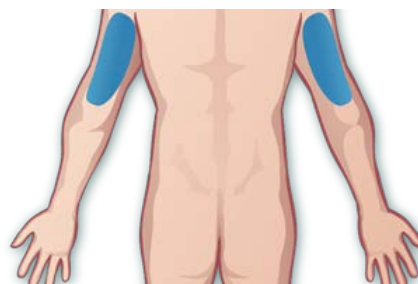


Figura F

Injecția

6. Pregătiți locul injectării

Curățați locul de injecție ales cu un tampon cu alcool (Figura G).

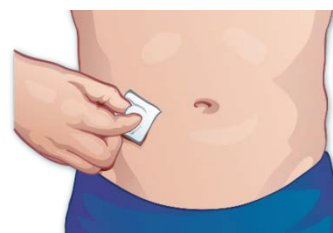


Figura G

7. Scoateți capacul acului

Scoateți capacul acului, ținând de cilindrul seringii, cu acul îndreptat în direcție opusă față de dumneavoastră și trăgând capacul direct în afară (Figura H).

Este posibil să vedeți o picătură de lichid la vârful seringii. Acest lucru este normal.

Nu țineți de tija pistonului sau de capul pistonului în timp ce scoateți capacul acului.

Nu utilizați seringă preumplută dacă acul pare să fie deteriorat.

Nu utilizați seringă preumplută dacă a fost scăpată pe jos cu capacul acului scos.

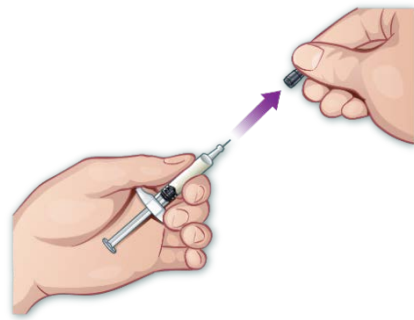


Figura H

8. Prindeți pielea

Cu mâna, prindeți pielea din jurul locului de injecție (Figura I).



Figura I

9. Introduceți acul

Introduceți acul în locul de injecție cu o mișcare scurtă și fermă, fără a atinge capul pistonului. Acul trebuie introdus sub un unghi de 45 de grade față de suprafața pielii (Figura J).

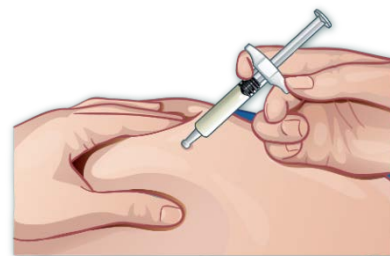


Figura J

10. Injecțați Waylivra

Injecțați lichidul ținând seringă cu degetul mare pe piston și **împingeți încet** pistonul în jos, până la capătul cursei, până când seringă se golește complet (Figurile K și L).

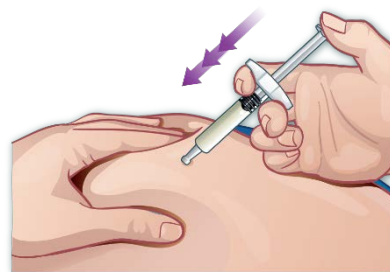


Figura K



Figura L

11. Scoateți acul

Scoateți acul din locul de injecție trăgându-l afară sub același unghi sub care a fost introdus (Figura M).

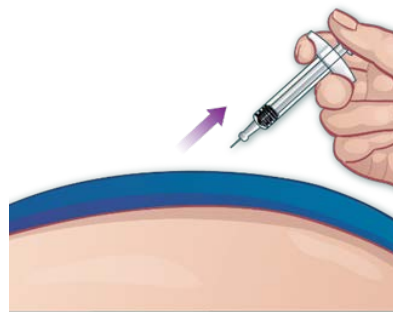


Figura M

După injecție

12. Eliminați seringă utilizată într-un container pentru obiecte ascuțite

Imediat după injecție, eliminați seringă utilizată conform instrucțiunilor date de profesionistul din domeniul sănătății, de obicei folosind un container pentru obiecte ascuțite (Figura N), urmând aceste etape.

Aruncați capacul acului după injecție.

Nu puneți capacul la loc pe seringă.

Dacă nu aveți un container pentru obiecte ascuțite, puteți utiliza un container de uz casnic, care:

- să fie fabricat din material plastic de duranță
- să poată fi închis cu un capac bine strâns, rezistent la înțepături, care să nu permită ieșirea obiectelor ascuțite
- să stea drept și stabil în cursul utilizării
- să nu permită scurgeri
- să fie etichetat corespunzător pentru a avertiza în legătură cu deșeurile periculoase aflate în container



Figura N

Când containerul pentru obiecte ascuțite este aproape plin, aplicați îndrumările valabile la nivelul comunității dumneavoastră pentru a elimina în mod corespunzător containerul cu obiecte ascuțite. Pot exista reglementări locale speciale referitoare la felul cum trebuie să eliminați acele și seringile folosite. Întrebați farmacistul sau accesați website-ul autorității sanitare locale (dacă este disponibil) pentru mai multe detalii referitoare la modul cum să eliminați obiectele ascuțite în zona dumneavoastră.

Nu eliminați containerul pentru obiecte ascuțite la gunoiul menajer.

Nu reciclați containerul pentru obiecte ascuțite folosit.

Niciodată nu lăsați containerul pentru obiecte ascuțite la îndemâna copiilor și a animalelor de companie.

13. Tratați locul injecției

Dacă vedeți sânge la locul injecției, apăsați ușor locul cu un tampon de vată steril sau cu un tifon steril și bandajați, dacă este nevoie (Figura O).



Figura O

Nu frecați locul după injecție.

De asemenea, puteți aplica gheață pe locul injecției pentru a reduce durerea, înroșirea sau disconfortul (Figura P).



Figura P

Păstrare

Informații pentru păstrare

Când primiți Waylivra, seringile preumplute trebuie puse la păstrare în propriul ambalaj, la frigider (2 °C-8 °C).

Waylivra poate fi păstrată la temperatura camerei (8 °C-30 °C), în cutia exterioară pentru a fi protejat de lumină, timp de cel mult 6 săptămâni. În această perioadă de 6 săptămâni, acest medicament poate fi ținut la temperatura camerei sau pus înapoi în frigider.

Nu congelați seringă preumplută de Waylivra.

Nu scoateți medicamentul din ambalaj și nu scoateți capacul acului decât atunci când sunteți pregătit să faceți injecția.

Eliminați acest medicament imediat dacă nu este utilizat în decurs de 6 săptămâni de când a fost scos pentru prima oară din frigider. Pentru a fi sigur, consultați data pe care ați scris-o pe cutie.