

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Waylivra 285 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yhdessä millilitrassa on 200 mg volanesorseeninatriumia, joka vastaa 190 mg volanesorseenia.

Yhdessä kerta-annoksen sisältävässä esitäytetyssä ruiskussa on 285 mg volanesorseenia 1,5 millilitrassa liuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos, jonka pH on noin 8 ja osmolaliteetti 363–485 mOsm/kg.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Waylivra on tarkoitettu lisähoidoksi ruokavalion rinnalle aikuispotilaille, joilla on geneettisesti vahvistettu perheellinen kylomikronemia ja suuri haimatulehduksen riski ja jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta ruokavalioon ja triglyseridejä alentavaan hoitoon.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

#### Annostus

Hoito on aloitettava ja sitä on jatkettava sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta perheellistä kylomikronemiaa sairastavien potilaiden hoidosta. Ennen Waylivra-hoidon aloittamista on poissuljettava tai asianmukaisesti hoidettava hypertriglyseridemian sekundaariset syyt (esim. huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes tai kilpirauhasen vajaatoiminta).

Suositeltu aloitusannos on 285 mg 1,5 millilitrassa, joka injektoidaan ihon alle kerran viikossa 3 kuukauden ajan. Kolmen kuukauden jälkeen annostiheyttä harvennetaan 285 mg:aan 2 viikon välein.

Hoito on kuitenkin lopetettava potilailla, joiden seerumin triglyseridipitoisuus laskee  $< 25\%$  tai joiden seerumin triglyseridipitoisuus on vieläkin yli 22,6 mmol/l kolmen kuukauden viikoittaisten 285 mg:n volanesorseeniannosten jälkeen.

Kun volanesorseenihoitoa on jatkunut 6 kuukautta, annostiheyden nostamista 285 mg:aa viikossa tulee harkita, jos seerumin triglyseridipitoisuus ei ole hoitoa valvovan erikoislääkärin arvion mukaan

laskenut riittävästi ja potilaan verihiutalemäärä on normaalin rajoissa. Jos suurempi, kerran viikossa annettava 285 mg:n annos ei ole pienentänyt triglyseridipitoisuutta merkittävästi lisää 9 kuukauden jälkeen, annostiheyttä tulee harventaa uudestaan 285 mg:aan 2 viikon välein.

Potilaita on opastettava pistämään injektio aina samana viikonpäivänä lääketieteellisesti määritetyn antotiheyden mukaisesti.

Jos potilas unohtaa yhden annoksen ja huomaa sen 48 tunnin kuluessa, häntä on neuvottava antamaan unohdettu annos niin pian kuin mahdollista. Jos unohdettua annosta ei huomata 48 tunnin kuluessa, unohdettu annos on jätettävä välistä ja seuraava injektio annettava aikataulun mukaisesti.

#### *Verihiutaleiden määrän seuranta ja annoksen muuttaminen*

Ennen hoidon aloittamista on mitattava potilaan verihiutaleiden määrä. Jos verihiutalemäärä on alle  $140 \times 10^9/l$ , se tulee mitata uudelleen noin viikkoa myöhemmin. Jos verihiutalemäärä on toisellakin mittauksella alle  $140 \times 10^9/l$ , Waylivra-hoitoa ei saa aloittaa (ks. kohta 4.3).

Hoidon aloittamisen jälkeen potilaan verihiutalemäärä on mitattava vähintään kahden viikon välein mittaustuloksista riippuen.

Hoitoa ja verihiutalemäärän mittaustiheyttä on muutettava laboratorioarvojen perusteella taulukon 1 mukaisesti.

Jos potilaan hoito on väliaikaisesti pysäytetty tai keskeytetty vaikean trombosytopenian takia, hoidon uudelleen aloittamisen hyötyjä ja riskejä on arvioitava huolellisesti, kun verihiutalemäärä on  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Jos potilaan hoito on keskeytetty, ennen hoidon uudelleen aloittamista on keskusteltava hematologin kanssa.

**Taulukko 1. Waylivra – seuranta ja hoitosuosituks**

| Verihiutalemäärä ( $\times 10^9/l$ )    | Annos<br>(285 mg esitötetty ruisku)                                                                | Seurantatiheys    |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>Normaali (<math>\geq 140</math>)</b> | Aloitussannos: kerran viikossa<br>3 kuukauden jälkeen: 2 viikon välein                             | 2 viikon välein   |
| <b>100–139</b>                          | 2 viikon välein                                                                                    | Kerran viikossa   |
| <b>75–99</b>                            | Keskeytä hoito $\geq 4$ viikoksi ja jatka hoitoa, kun verihiutalemäärä on $\geq 100 \times 10^9/l$ | Kerran viikossa   |
| <b>50–74<sup>a</sup></b>                | Keskeytä hoito $\geq 4$ viikoksi ja jatka hoitoa, kun verihiutalemäärä on $\geq 100 \times 10^9/l$ | 2–3 päivän välein |
| <b>Alle 50<sup>a, b</sup></b>           | Lopeta hoito; glukokortikoideja suositellaan                                                       | Kerran päivässä   |

<sup>a</sup> Ks. kohdasta 4.4 suositukset verihiutaleiden estäjien / steroideihin kuulumattoman tulehduskipulääkityksen (NSAID-lääkityksen) / antikoagulanttihoitoon käytöstä.

<sup>b</sup> Hematologin konsultointi on tarpeen arvioitaessa uudelleen volanesorseenihoitoon mahdollisen jatkamisen hyöty-riskisuhdetta.

#### Erityisapotilaat

### *Iäkkäät potilaat*

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille. Vähintään 65-vuotiaiden potilaiden hoidosta on vain vähän kliinisiä tietoja (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Valmisteen turvallisuutta ja tehoa vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu, joten tällaisia potilaita on seurattava tiiviisti.

### *Maksan vajaatoiminta*

Tätä lääkevalmistetta ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Lääkevalmistetta ei metaboloiki sytokromi P450 -entsyymijärjestelmä maksassa, joten annosta ei todennäköisesti tarvitse muuttaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

### *Pediatriset potilaat*

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Tämä lääkevalmiste on annettava vain ihon alle. Sitä ei saa antaa lihakseen tai laskimoon.

Kukin esitötetty ruisku on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Waylivra-valmiste on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa. Liuoksen on oltava kirkas ja väritön tai hieman kellertävä. Jos liuos on samea tai siinä on silmämääräisesti erottuvia hiukkasia, sisältöä ei saa injektoida ja lääkevalmiste on palautettava apteekkiin.

Potilaan tai tämän hoitajan pistämä ensimmäinen injektio on annettava asianmukaisen pätevyyden omaavan terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Potilaat ja/tai heidän hoitajansa on koulutettava antamaan lääkevalmiste pakkausselosteen ohjeiden mukaisesti.

Esitötetyn ruiskun on annettava lämmitä huoneenlämpöön ennen injektioita. Se on poistettava kylmästä säilytystilasta (2–8 °C) vähintään 30 minuuttia ennen käyttöä. Muita lämmitysmenetelmiä ei saa käyttää. On normaalia, että valmisteesta näkyy iso ilmakupla. Ilmakuplaa ei saa yrittää poistaa.

On tärkeää vaihtaa injektiokohtia eri pistokertojen välillä. Injektiokohtia ovat vatsa, yläreiden alue ja olkavarren ulkosyrjä. Jos valmiste pistetään olkavarteen, toisen henkilön on annettava injektio. Injektioita ei saa antaa vyötäröön eikä muihin kohtiin, joita vaatteet saattavat puristaa tai hangata. Tätä lääkevalmistetta ei saa injektoida tatuointeihin, luomiin, syntymämerkkeihin, mustelmiin, ihottumaan tai alueisiin, joissa iho on arka, punainen, kovettunut, mustelmilla, vaurioitunut, palanut tai tulehtunut.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Krooninen tai selittämätön trombosytopenia. Hoitoa ei saa aloittaa potilaille, joilla on trombosytopenia (verihiutalemäärä < 140 x 10<sup>9</sup>/l).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Trombosytopenia

Waylivra-valmisteeseen liittyy hyvin yleisesti verihiutalemäärän vähenemistä potilailla, joilla on familiaalinen kylomikronemia, mikä voi johtaa trombosytopeniaan (ks. kohta 4.8). Vähän (alle 70 kg) painavat potilaat voivat olla alttiimpia trombosytopenialle Waylivra-hoidon aikana. Familiaalista kylomikronemiaa sairastavien potilaiden huolellinen seuranta trombosytopenian varalta on tärkeää Waylivra-hoidon aikana (ks. kohta 4.2). Suositukset seurannan tiheyteen ja antoon tehtävistä muutoksista on eritelty taulukossa 1 (ks. kohta 4.2).

Jos potilaan verihiutalemäärä on  $< 75 \times 10^9/l$ , on harkittava verihiutaleiden estäjähoidon/NSAID-lääkityksen/antikoagulanttihoidon keskeyttämistä. Hoito tällaisilla lääkevalmisteilla täytyy keskeyttää, jos potilaan verihiutalemäärä on  $< 50 \times 10^9/l$  (ks. kohta 4.5).

Potilaita on neuvottava ilmoittamaan lääkärille heti, jos heillä ilmenee verenvuoto-oireita. Niitä voivat olla petekiat, itsestään ilmaantuvat mustelmat, sidekalvonalainen verenvuoto tai muu epätavallinen verenvuoto (kuten verenvuoto nenästä tai ikenistä tai epätavallisen runsas kuukautisvuoto), niskan jäykkyys, poikkeavan kova päänsärky tai pitkittynyt verenvuoto.

#### LDL-kolesterolipitoisuus

LDL-kolesterolipitoisuus voi nousta Waylivra-hoidon aikana, mutta yleensä pitoisuus pysyy normaalin rajoissa.

#### Munuaistoksisuus

Munuaistoksisuutta on havaittu volanesorseenin ja muiden ihon alle tai laskimoon annettavien antisense-oligonukleotidien annon jälkeen. Seurantaa munuaistoksisuuden varalta virtsan liuskatestin avulla suositellaan neljännesvuosittain. Positiivisen tuloksen tapauksessa munuaisten toiminta on arvioitava laajemmin muun muassa mittaamalla seerumin kreatiniinipitoisuus ja keräämällä vuorokausivirtsa proteinurian kvantifioimiseksi ja kreatiniinipuhdistuman mittaamiseksi. Hoito on lopetettava, jos proteinuria on  $\geq 500 \text{ mg}/24 \text{ h}$  tai seerumin kreatiniinipitoisuus suurenee  $\geq 0,3 \text{ mg/dl}$  ( $26,5 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ) ja on viitealueen ylärajaa suurempi tai jos CKD-EPI-yhtälöllä arvioitu kreatiniinipuhdistuma on  $\leq 30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ . Hoito on myös lopetettava, jos potilaalla esiintyy munuaisten vajaatoiminnan kliinisiä oireita tai merkkejä ennen kuin aiemmin tehtyjen, vahvistavien tutkimusten tulokset on saatu.

#### Maksatoksisuus

Maksaentsyymien pitoisuuden nousua on havaittu muiden ihon alle tai laskimoon annettavien antisense-oligonukleotidien annon jälkeen. Seurantaa maksatoksisuuden varalta seerumin maksaentsyymi- ja bilirubiinipitoisuuksien mittausten avulla suositellaan neljännesvuosittain. Hoito on lopetettava, jos ALAT tai ASAT kohoa  $> 8 \times$  viitealueen ylärajan tai jos  $> 5 \times$  viitealueen ylärajaa suurempi pitoisuus ei ole laskenut  $\geq 2$  viikon kuluessa tai jos lievemmän ALAT- tai ASAT-arvon kohoamisen yhteydessä kokonaisbilirubiini on  $> 2 \times$  viitealueen ylärajaa suurempi tai INR-arvo  $> 1,5$ . Hoito on myös lopetettava, jos potilaalla esiintyy maksan vajaatoiminnan tai maksatulehduksen kliinisiä oireita tai merkkejä.

#### Immunogeenisuus ja tulehdus

Lääkevasta-aineisiin ei liittynyt näyttöä turvallisuusprofiilin tai klinisen vasteen muuttumisesta. Lääkevasta-aineiden aiheuttamaa kliinisesti merkittävää vaikutusta epäiltäessä ota yhteys myyntiluvan haltijaan mahdollista vasta-ainetestausta varten.

Tulehdusta tulee seurata mittaamalla laskoarvo neljännesvuosittain.

#### Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 285 mg, eli sen voidaan sanoa olevan

”natriumiton”.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa volanesorseenin ja sytokromi P450 (CYP) -entsyymien substraattien, induktorien tai estäjien tai solukalvon lääkkeiden kuljettajaproteiinien välillä. Ei tiedetä normalisoituuko CYP-entsyymien ilmentyminen sen ansiosta, että volanesorseeni pienentää triglyseridipitoisuutta, minkä seurauksena inflammaatio saattaa lieventyä.

Kliinisissä tutkimuksissa tätä lääkevalmistetta on käytetty yhdessä fibraattien ja kalaöljyjen kanssa, eikä tämä ole vaikuttanut lääkevalmisteen farmakodynamiikkaan tai farmakokinetiikkaan. Lääkkeiden välisiin yhteisvaikutuksiin liittyviä haittatapahtumia ei raportoitu esiintyneen klinisen ohjelman aikana, mutta tulokset perustuvat niukkaan tietoaaineistoon.

Ei ole tiedossa, mikä vaikutus syntyy tämän lääkevalmisteen samanaikaisesta annosta alkoholin tai mahdollisesti maksatoksisten lääkevalmisteiden (kuten parasetamolin) kanssa. Jos potilaalle kehittyy maksatoksisuuden merkkejä ja oireita, maksatoksisten lääkevalmisteiden anto on keskeytettävä.

##### Antitromboottiset lääkkeet ja lääkevalmisteet, jotka voivat vähentää verihiutalemäärää

Ei tiedetä, kasvaako verenvuotoriski, jos volanesorseenia käytetään samanaikaisesti antitromboottisten lääkkeiden tai verihiutalemäärää mahdollisesti vähentävien tai verihiutaleiden toimintaan vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa. Jos verihiutalemäärä on  $< 75 \times 10^9/l$ , verihiutaleiden estäjähoidon/NSAID-lääkityksen/antikoagulanttihoidon keskeyttämistä on harkittava, ja jos verihiutalemäärä on  $< 50 \times 10^9/l$ , potilaan hoito näillä lääkevalmisteilla on lopetettava (ks. kohta 4.4).

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja volanesorseenin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi tämän lääkevalmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

##### Imetys

Ei-kliinisissä tutkimuksissa volanesorseenin pitoisuus maidossa oli hyvin pieni imettävillä hiirillä. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet volanesorseenin erittyvän hyvin vähäisessä määrin rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Lääkeaineen vähäisen oraalisen hyötyosuuden takia pidetään epätodennäköisenä, että tällaiset vähäiset pitoisuudet rintamaidossa johtaisivat systeemiseen altistukseen imetyksen kautta.

Ei tiedetä, erittyvätkö volanesorseeni tai metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

##### Hedelmällisyys

Kliinisiä tietoja tämän lääkevalmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

Volanesorseeni ei vaikuttanut hiirten hedelmällisyyteen.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Volanesorseenilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui familiaalista kylomikronemiaa sairastavia potilaita, yleisimmin raportoidut hoidonaikaiset haittavaikutukset olivat verihutalemäärän väheneminen, jota ilmeni 29 %:lla potilaista, trombositopenia, jota ilmeni 21 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4) ja injektiokohdan reaktiot, joita ilmeni 82 %:lla potilaista avaintutkimuksissa.

##### Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 esitellään haittavaikutukset faasin 3 tutkimuksissa, joissa familiaalista kylomikronemiaa sairastavat potilaat saivat volanesorseenia ihon alle.

Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Eri yleisyysluokkien sisällä haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 2: Haittavaikutusten yhteenveto kliinisistä tutkimuksista, joihin osallistui familiaalista kylomikronemiaa sairastavia potilaita (N = 87)**

| <b>Elinjärjestelmäluokka</b>  | <b>Hyvin yleinen</b> | <b>Yleinen</b>                                                                                                               |
|-------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Veri ja imukudos              | trombositopenia      | leukopenia<br>lymfopenia<br>eosinofilia<br>idiopaattinen<br>trombositopeeninen purppura<br>itsestään ilmaantuva<br>hematooma |
| Immuunijärjestelmä            |                      | immunisaatioreaktio<br>yliherkkyys<br>seerumitautia muistuttava<br>reaktio                                                   |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus |                      | diabetes                                                                                                                     |
| Psyykkiset häiriöt            |                      | unettomuus                                                                                                                   |
| Hermosto                      | päänsärky            | synkopee<br>hypestesia<br>presynkopee<br>verkkokalvomigreeni<br>heitehuimaus<br>vapina                                       |
| Silmät                        |                      | sidekalvon verenvuoto<br>näön hämärtyminen                                                                                   |
| Verisuonisto                  |                      | hypertensio<br>verenvuoto<br>hematooma                                                                                       |

| <b>Elinjärjestelmäluokka</b>                  | <b>Hyvin yleinen</b>                                                                                                                                                                        | <b>Yleinen</b>                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                               |                                                                                                                                                                                             | kuumat aallot                                                                                                                                                                                        |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina      |                                                                                                                                                                                             | hengenahdistus<br>nielun turvotus<br>vinkuva hengitys<br>nenäverenvuoto<br>yskä<br>tukkoinen nenä                                                                                                    |
| Ruoansulatuselimistö                          |                                                                                                                                                                                             | pahoinvointi<br>ripuli<br>oksentelu<br>vatsan turpoaminen<br>vatsakipu<br>kuiva suu<br>ienverenvuoto<br>suuverenvuoto<br>korvasylkirauhasen laajentuminen<br>dyspepsia<br>ikenien turpoaminen        |
| Iho ja ihonalainen kudos                      |                                                                                                                                                                                             | eryteema<br>kutina<br>ihottuma<br>nokkosihottuma<br>liikahikoilu<br>petekiat<br>mustelmat<br>yöllinen hikoilu<br>näppylät<br>ihon hypertrofia<br>kasvojen turpoaminen                                |
| Luusto, lihakset ja sidekudos                 | lihassärky                                                                                                                                                                                  | nivelsärky<br>raajakipu<br>niveltulehdus<br>muskuloskeetaalinen kipu<br>selkäkipu<br>niskakipu<br>leukakipu<br>lihaskouristukset<br>nivelten jäykkyys<br>lihastulehdus<br>perifeerinen niveltulehdus |
| Munuaiset ja virtsatiet                       |                                                                                                                                                                                             | hematuria<br>proteinuria                                                                                                                                                                             |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | injektiokohdan eryteema<br>injektiokohdan kipu<br>injektiokohdan turvotus<br>injektiokohdan värinmuutos<br>injektiokohdan kovettuminen<br>injektiokohdan kutina<br>injektiokohdan mustelmat | injektiokohdan hematooma<br>astenia<br>väsymys<br>injektiokohdan reaktio<br>kuume<br>injektiokohdan hypestesia<br>injektiokohdan verenvuoto                                                          |

| Elinjärjestelmäluokka | Hyvin yleinen                          | Yleinen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       | vilunväreet<br>injektiokohdan turvotus | injektiokohdan kuumotus<br>injektiokohdan kuivuus<br>injektiokohdan kalpeus<br>injektiokohdan<br>nokkosihottuma<br>injektiokohdan vesirakkulat<br>huonovointisuus<br>kuumotus<br>influenssaa muistuttava<br>sairaus<br>injektiokohdan<br>epämiellyttävät tuntemukset<br>injektiokohdan tulehdus<br>injektiokohdan kyhmy<br>turvotus<br>kipu<br>injektiokohdan parestesia<br>injektiokohdan rupi<br>injektiokohdan näppylä<br>injektiokohdan ihottuma<br>sydämeen liittymätön<br>rintakipu<br>suonen punktiokohdan<br>verenvuoto |
| Tutkimukset           | vähentynyt verihiutalemäärä            | vähentynyt hemoglobiini<br>vähentynyt valkosolumäärä<br>suurentunut veren<br>kreatiniinipitoisuus<br>suurentunut veren<br>ureapitoisuus<br>vähentynyt kreatiniinin<br>munuaispuhdistuma<br>suurentunut<br>maksaentsyymien määrä<br>suurentunut INR-arvo<br>suurentunut<br>transaminaasipitoisuus                                                                                                                                                                                                                                |
| Vammat ja myrkytykset |                                        | kontuusio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

### Valittujen haattavaikutusten kuvaus

#### Trombosytopenia

Faasin 3 avaintutkimuksessa (APPROACH-tutkimuksessa), johon osallistui familiaalista kylomikronemiaa sairastavia potilaita, verihiutalemäärien varmistettua vähenemistä normaaliarvon ( $140 \times 10^9/l$ ) alapuolelle havaittiin 75 %:lla volanesorseenihoitoa saaneista potilaista ja 24 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Verihiutalemäärän varmistettua vähenemistä arvon  $100 \times 10^9/l$  alapuolelle havaittiin 47 %:lla volanesorseenihoitoa saaneista potilaista ja ei yhdelläkään lumelääkettä saaneista potilaista. APPROACH-tutkimuksessa verihiutalemäärän takia hoidon keskeyttäneisiin 5 potilaaseen kuului 2 potilasta, joiden verihiutalemäärä oli  $< 25 \times 10^9/l$  ja 3 potilasta, joiden verihiutalemäärä oli  $50\text{--}75 \times 10^9/l$ . Samassa tutkimuksessa ilmoitettiin myös, että verihiutalemäärän ilmoitettiin vähentyneen 11 volanesorseenihoitoa saaneella potilaalla (33 %) ja yhdellä lumelääkettä

saaneella potilaalla (3 %). Trombosytopenia havaittiin neljällä volanesorseenihoitoa saaneella potilaalla (12 %) ja ei yhdelläkään lumelääkettä saaneella potilaalla.

Avoimessa jatkotutkimuksessa (CS7) verihiutalemäärien varmistettua vähenemistä normaaliarvon ( $140 \times 10^9/l$ ) alapuolelle havaittiin kaiken kaikkiaan 52 potilaalla (79 %), mukaan lukien 37:llä (74 %) aiemmin hoitoa saamattomalla potilaalla. Verihiutalemäärien varmistettua vähenemistä arvon ( $100 \times 10^9/l$ ) alapuolelle havaittiin kaiken kaikkiaan 33 potilaalla (50 %), mukaan lukien 24:llä (48 %) aiemmin hoitoa saamattomalla potilaalla. Avoimessa jatkotutkimuksessa 11 potilasta keskeytti hoidon trombosytopenian ja verihiutaleiden määrään liittyvien tapahtumien vuoksi. Yhdelläkään kyseisistä potilaista ei ilmennyt vakavaa verenvuotoa, ja kaikkien verihiutalemäärä palautui normaaliksi sen jälkeen, kun lääkehoito oli keskeytetty ja glukokortikoideja oli annettu potilaille, joille se oli lääketieteellisesti aiheellista. Tässä avoimessa jatkotutkimuksessa verihiutalemäärän ilmoitettiin vähentyneen 16 potilaalla (24 %) ja trombosytopenia havaittiin 14 potilaalla (21 %).

APPROACH- ja CS7-tutkimusten yhdistettyjen tietojen mukaan verihiutaleiden määrän ilmoitettiin vähentyneen 25 potilaalla (29 %) ja trombosytopenia havaittiin 18 potilaalla (21 %).

#### Immunogeenisuus

Faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa (CS16 ja APPROACH) 16 % volanesorseenihoitoa saaneista potilaista oli positiivisia lääkevasta-aineiden osalta 6 kuukauden hoidon aikana (CS16) ja 33 % potilaista 12 kuukauden hoidon aikana (APPROACH). Lääkevasta-aineisiin ei liittynyt näyttöä turvallisuusprofiiliin tai kliinisen vasteen muuttumisesta, mutta tulokset perustuvat niukkaan pitkäaikaiseen tietoaaineistoon (ks. kohta 4.4).

#### Injektiokohdan reaktiot

APPROACH-tutkimuksessa, johon osallistui familiaalista kylomikronemiaa sairastavia potilaita, injektiokohdan reaktiot määriteltiin miksi tahansa paikalliseksi ihoreaktioksi, joka kesti pitempään kuin 2 päivää. Tällaisia reaktioita ilmeni 79 %:lla volanesorseenihoitoa saaneista potilaista APPROACH-tutkimuksessa ja 81 %:lla sen avoimeen jatkotutkimukseen (CS7) osallistuneista potilaista. Injektiokohdan reaktioita ilmeni 80 %:lla volanesorseenihoitoa saaneista potilaista molemmissa tutkimuksissa. Nämä paikallisreaktiot olivat yleensä lieviä ja käsittivät tyypillisesti yhden tai useamman seuraavista oireista: eryteema, kipu, kutina tai paikallinen turvotus. Injektiokohdan reaktioita ei ilmennyt kaikkien injektioiden yhteydessä, ja 1 potilas lopetti niiden takia APPROACH-tutkimuksen ja 1 potilas lopetti avoimen jatkotutkimuksen (CS7).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Tämän lääkevalmisteen yliannostuksesta ei ole kliinistä kokemusta. Yliannostustapauksissa potilasta on tarkkailtava tiiviisti ja elintoimintoja tukevaa hoitoa on annettava tarpeen mukaan. Yliannostuksen oireiden odotetaan rajoittuvan yleisoireisiin ja injektiokohdan reaktioihin.

Hemodialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä, koska volanesorseeni jakautuu nopeasti soluihin.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

## 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lipidejä muuntavat lääkeaineet, muut lipidejä muuntavat lääkeaineet, ATC-koodi: C10AX18

### Vaikutusmekanismi

Volanesorseeni on antisense-oligonukleotidi, joka on tarkoitettu estämään apolipoproteiini C-III:n muodostumista. Se on proteiini, jonka tiedetään säätelevän sekä triglyseridimetaboliaa että kylomikronien ja muiden vahvasti triglyseridipitoisten lipoproteiinien maksapuhdistumaa. Volanesorseeni sitoutuu valikoivasti apolipoproteiini C-III:n lähettiribonukleinihappoon (lähetti-RNA:han) 3' kääntämättömässä alueessa emäsasemassa 489-508, mikä aiheuttaa lähetti-RNA:n hajoamisen. Tämä sitoutuminen estää apolipoproteiini C-III:n translaation, mikä eliminoi triglyseridipuhdistuman estäjän ja mahdollistaa metabolian lipoproteiinilipaasista riippumattoman reitin kautta.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

#### *Waylivra-valmisteen vaikutus lipidiparametreihin*

Faasin 3 kliinisessä APPROACH-tutkimuksessa, johon osallistui familiaalista kylomikronemiaa sairastavia potilaita, Waylivra vähensi triglyseridien, kokonaiskolesterolin, non-HDL-kolesterolin, apolipoproteiini C-III:n, apolipoproteiini B-48:n ja kylomikronien triglyseridipitoisuuksien paastoarvoja ja kasvatti LDL-kolesterolin, HDL-kolesterolin ja apolipoproteiini B:n pitoisuuksia (ks. taulukko 3).

**Taulukko 3: Lipidiparametrien keskimääräinen arvo lähtötilanteessa ja prosenttimuutos lähtötilanteesta kuukauteen 3**

| Lipidiparametri (apoC-III, apoB, apoB-48: g/l; kolesterolit, triglyseridit: mmol/l) | Lumelääke (N = 33) |          | Volanesorseeni 285 mg (N = 33) |          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------|--------------------------------|----------|
|                                                                                     | Lähtötilanne       | %-muutos | Lähtötilanne                   | %-muutos |
| Triglyseridit                                                                       | 24,3               | +24 %    | 25,6                           | -72 %    |
| Kokonaiskolesterolit                                                                | 7,3                | +13 %    | 7,6                            | -39 %    |
| LDL-kolesterolit                                                                    | 0,72               | +7 %     | 0,73                           | +139 %   |
| HDL-kolesterolit                                                                    | 0,43               | +5 %     | 0,44                           | +45 %    |
| Non-HDL-kolesterolit                                                                | 6,9                | +14 %    | 7,1                            | -45 %    |
| Apolipoproteiini C-III                                                              | 0,29               | +6 %     | 0,31                           | -84 %    |
| Apolipoproteiini B                                                                  | 0,69               | +2 %     | 0,65                           | +20 %    |
| Apolipoproteiini B-48                                                               | 0,09               | +16 %    | 0,11                           | -75 %    |
| Kylomikronien triglyseridit                                                         | 20                 | +38 %    | 22                             | -77 %    |

#### *Sydämen elektrofysiologia*

Kun lääkkeen pitoisuus oli 4,1 kertaa suurempi kuin suurimman suositellun annoksen (285 mg:n ihonalainen injektio) aikaansaama huippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ), volanesorseeni ei pidentänyt syketaajuudella korjattua QT (QTc) -aikaa.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### *APPROACH-tutkimus, johon osallistui familiaalista kylomikronemiaa sairastavia potilaita*

APPROACH oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu 52 viikon pituinen kliininen monikeskustutkimus, johon osallistui 66 familiaalista kylomikronemiaa sairastavaa potilasta. Tutkimuksessa arvioitiin 285 mg:n volanesorseeniannosta, joka annettiin injektiona ihon alle

(33 potilasta sai volanesorseenihoitoa ja 33 lumelääkettä). Tärkein mukaanottokriteeri oli familiaalisen kylomikronemian diagnoosi (tyypin 1 hyperlipoproteinemia) yhdistettynä aiempaan kylomikronemiaan, josta oli näyttönä dokumentoitu seerumin maitomaisuus tai dokumentoitu triglyseridien paastoarvo  $\geq 880$  mg/dl.

Familiaalisen kylomikronemian diagnoosiin vaadittiin dokumentoitua näyttöä vähintään yhdestä seuraavista:

a) varmistettu homotsygootti, yhdistelmäheterotsygootti tai kaksoisheterotsygootti tunnettujen toiminnanmenetysmutaatioiden suhteen tyyppiä 1 aiheuttavissa geeneissä (kuten LPL, APOC2, GPIIIBP1 tai LMF1)

b) hepariininjälkeinen lipoproteiinilipaasiaktiivisuus plasmassa  $\leq 20$  % normaalista.

Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, jotka olivat ottaneet Glybera-valmistetta seulontaa edeltävien 2 vuoden sisällä.

Volanesorseeniryhmän 33 potilaasta 19 sai tutkimushoitoa täydet 12 kuukautta. Näiden potilaiden joukossa oli 13 potilasta, joiden annosta muutettiin tai joiden hoidossa pidettiin taukoa tutkimuksen aikana. Näistä 13 potilaasta 5 potilaan hoidossa pidettiin taukoa, 5 potilaan annosta muutettiin ja 3 potilaan hoidossa pidettiin taukoa ja annosta muutettiin.

Potilaiden keskimääräinen ikä oli 46 vuotta (vaihteluväli 20–75 vuotta; 5 potilasta oli  $\geq 65$ -vuotiaita); 45 % oli miehiä; 80 % oli valkoisia, 17 % aasialaisia ja 3 % edusti muita rotuja. Keskimääräinen painoindeksi oli  $25 \text{ kg/m}^2$ . Potilaiden anamneesitietojen mukaan 76 %:lla potilaista oli ollut akuutti haimatulehdus, 15 %:lla oli diabetes, 21 %:lla potilaista oli ollut lipaemia retinalis ja 23 %:lla eruptiivinen ksantooma. Mediaani-ikä diagnoosin aikaan oli 27 vuotta, ja 23 %:lla ei osoitetusti ollut tunnettua familiaaliseen kylomikronemiaan liittyvää mutaatiota.

Tutkimukseen mukaanoton hetkellä 55 % potilaista sai lipidien määrää vähentävää hoitoa (48 % sai fibraatteja, 29 % kalaöljyjä ja 20 % HMG-CoA-reduktaasin estäjiä), 27 % sai kipulääkkeitä, 20 % sai verihiutaleiden aggregaation estäjiä ja 14 % sai lisäravinteita. Lipidejä alentavat perushoidot pysyivät samana koko tutkimuksen ajan. Potilaita kiellettiin ottamasta vastaan plasmafereesihoitoa neljän viikon aikana ennen seulontaa ja tutkimuksen aikana: 11 % potilaista oli aiemmin saanut geeniterapiaa (alipogeenitiparvoveekkia) lipoproteiinilipaasin puutoksen hoitoon, keskimäärin 8 vuotta ennen tutkimuksen alkua. Kuusi viikkoa kestäneen ruokavalioon totuttelujakson jälkeen triglyseridien paastoarvo oli lähtötilanteessa keskimäärin  $2\,209 \text{ mg/dl}$  ( $25,0 \text{ mmol/l}$ ). Ruokavalion noudattamista ja alkoholista pidättäytymistä tuettiin ajoittaisilla neuvontatapaamisilla tutkimuksen aikana.

Post-hoc-analyysin mukaan (taulukko 4) Waylivra vähensi triglyseridipitoisuuksia tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna ensisijaisen tehopäätetapahtuman osalta, joka määriteltiin triglyseridien paastoarvojen prosenttimuutokseksi lähtötilanteesta kuukauteen 3. Lisäksi Waylivra vähensi 52 viikon hoitajakson aikana haimatulehduksen ilmaantuvuutta.

Ensisijaisen tehopäätetapahtuman osalta hoitoero volanesorseenin ja lumelääkkeen välillä triglyseridien paastoarvojen prosenttimuutoksen keskiarvossa oli -94 % (95 %:n luottamusväli: -122 %, 67 %;  $p < 0,0001$ ); volanesorseenia saaneiden potilaiden arvo laski lähtötilanteesta -77 % (95 %:n luottamusväli: -97, -56) ja lumelääkettä saaneiden potilaiden arvo kasvoi lähtötilanteesta 18 % (95 %:n luottamusväli: -4, 39) (taulukko 4).

**Taulukko 4: Faasin 3 lumelääkekontrolloitu tutkimus (APPROACH), johon osallistui familiaalista kylomikronemiaa sairastavia potilaita: triglyseridien paastoarvojen keskimääräinen muutos lähtötilanteesta kuukauteen 3**

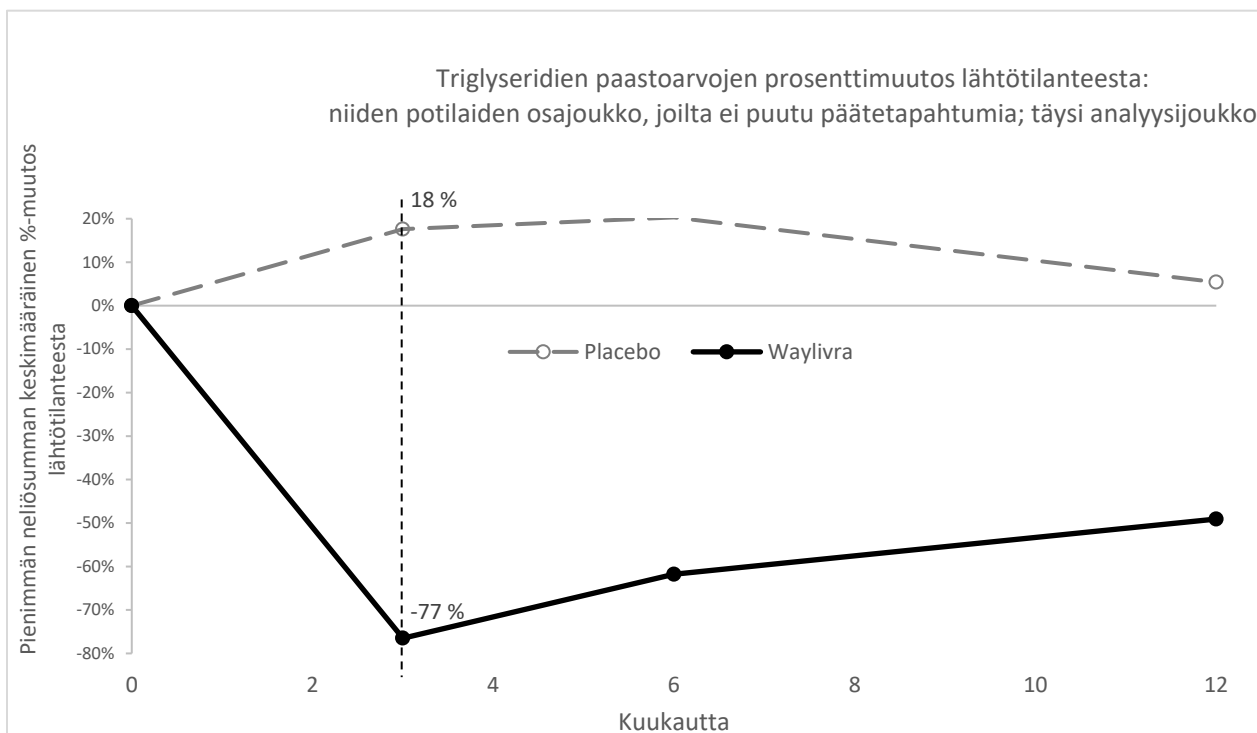
|                                                                                                                     | <b>Lumelääke<br/>(N = 33)</b>                | <b>Volanesorseeni 285 mg<br/>(N = 33)</b>                 | <b>Suhteellinen ero<br/>muutoksessa<br/>lumelääkkeeseen<br/>verrattuna</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Pienimmän<br>neliösumman<br>keskimääräinen<br>prosenttimuutos<br>(95 %:n<br>luottamusväli)                          | +18 % (-4, 39)                               | -77 % (-97, -56)                                          | -94 %* (-122, -67)                                                         |
| Pienimmän<br>neliösumman<br>keskimääräinen<br>absoluuttinen<br>muutos (95 %:n<br>luottamusväli)<br>mg/dl tai mmol/l | +92 (-301, +486) mg/dl<br>+1 (-3, +5) mmol/l | -1 712 (-2 094, -1 330)<br>mg/dl<br>-19 (-24, -15) mmol/l | -1 804 (-2 306, -1 302)<br>mg/dl<br>-20 (-26, -15) mmol/l                  |

\*p-arvo < 0,0001 (ensisijainen tehopäätetapahtuma)

Ero = pienimmän neliösumman keskimääräinen [volanesorseenin %-muutos – lumelääkkeen %-muutos]  
(ANCOVA-malli)

Triglyseridiarvot alkoivat pienentyä nopeasti; ero lumelääkkeeseen verrattuna oli havaittavissa jo 4 viikon kuluttua, ja maksimivaste havaittiin 12 viikon kuluttua. Triglyseridien väheneminen pysyi kliinisesti ja tilastollisesti merkitseväenä 52 viikon ajan (kuva 1). Triglyseridien paastoarvojen keskimääräinen prosenttimuutos erosi merkitsevästi volanesorseenia ja lumelääkettä saaneiden ryhmien välillä 3:n, 6:n ja 12 kuukauden kohdalla. Volanesorseeniryhmään kuului potilaita, jotka eivät suorittaneet koko hoitoa loppuun asti mutta palasivat arvioitaviksi 52-viikkoisen tutkimuksen aikana. Hoitotehossa ei ollut merkitseviä eroja eri ositustekijöiden välillä, jotka olivat samanaikainen omega-3-rasvahappojen tai fibraattien käyttö tai niiden käyttämättömyys.

**Kuva 1: Faasin 3 lumelääkekontrolloitu tutkimus (APPROACH), johon osallistui familiaalista kylomikronemiaa sairastavia potilaita: triglyseridien paastoarvojen pienimmän neliösumman keskimääräinen prosenttimuutos**



Kuvassa esitetään triglyseridien paastoarvojen pienimmän neliösumman keskimääräinen prosenttimuutos havaittujen tietojen perusteella.

Ero = pienimmän neliösumman keskimääräinen [volanesorseenin %-muutos – lumelääkkeen %-muutos] (ANCOVA-malli).

p-arvo ANCOVA-mallista < 0,0001 kuukautena 3 (ensisijainen tehopäätetapahtuma), kuukautena 6 ja kuukautena 12

Lisää tehotuloksia triglyseridiarvojen muutoksista on esitetty taulukossa 5. Suurimmalla osalla volanesorseenia saaneista potilaista ilmeni kliinisesti merkittävää triglyseridiarvojen pienenemistä.

**Taulukko 5: Lisätuloksia triglyseridiarvojen muutoksista APPROACH-tutkimuksessa (ensisijainen päätetapahtuma kuukautena 3)**

| Parametri kuukautena 3 <sup>a</sup>                                                                                             | Lumelääke<br>(N = 31) | Volanesorseeni 285 mg<br>(N = 30) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| Niiden potilaiden prosenttiosuus <sup>b</sup> ,<br>joiden plasman triglyseridien<br>paastoarvo oli < 750 mg/dl (8,5<br>mmol/l)* | 10 %                  | 77 %                              |
| Niiden potilaiden prosenttiosuus <sup>c</sup> ,<br>joiden triglyseridien paastoarvo<br>väheni ≥ 40 %**                          | 9 %                   | 88 %                              |

<sup>a</sup> Kuukauden 3 päätetapahtuma määriteltiin keskiarvoksi viikon 12 (päivä 78) ja viikon 13 (päivä 85) paastoarvoista. Jos yksi vastaanottokäynti puuttui, toista vastaanottokäyntiä käytettiin päätetapahtumana.

<sup>b</sup> Prosenttilaskennan nimittäjä oli niiden täyden analyysiryhmän potilaiden kokonaismäärä kussakin hoitoryhmässä, joiden triglyseridien paastoarvo lähtötilanteessa oli ≥ 750 mg/dl (tai 8,5 mmol/l).

<sup>c</sup> Prosenttilaskennan nimittäjä oli potilaiden kokonaismäärä kussakin hoitoryhmässä.

\* p-arvo = 0,0001

\*\*p-arvo < 0,0001

P-arvot logistisesta regressiomallista, jossa tekijöinä hoito, mahdollinen haimatulehdus ja samanaikaiset omega-3-rasvahapot ja/tai fibraatit ja kovariaattina logaritmillä muutetut triglyseridien paastoarvot lähtötilanteessa.

APPROACH-tutkimuksessa haimatulehduksen määrällinen ilmaantuvuus volanesorseeniryhmän potilailla oli pienempi kuin lumelääkeryhmän potilailla (3 potilasta ja 4 tapahtumaa 33 potilaan lumelääkeryhmässä vs. 1 potilas ja 1 tapahtuma 33 potilaan volanesorseeniryhmässä).

Uusiutuvaa haimatulehdusta sairastaneista potilaista ( $\geq 2$  haimatulehdustapahtumaa 5 vuoden aikana ennen tutkimuspäivää 1) tehtiin analyysi, joka osoitti haimatulehdusten määrän vähentyneen merkitsevästi volanesorseenihoidon saaneilla potilailla lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna ( $p = 0,0242$ ). Volanesorseeniryhmässä oli 7 potilasta, joilla oli todistettavasti ollut 24 haimatulehdusta 5 edellisen vuoden aikana. Yhdelläkään näistä potilaista ei ilmennyt haimatulehdusta 52 viikon hoitajakson aikana. Lumelääkeryhmässä oli 4 potilasta, joilla oli todistettavasti ollut 17 haimatulehdusta 5 edellisen vuoden aikana. Näistä potilaista kolmella ilmeni 4 haimatulehdusta 52 viikon hoitajakson aikana.

#### *Avoin jatkotutkimus familiaalista kylomikronemiaa sairastavilla potilailla*

CS7 on avoin faasin 3 monikeskusjatkotutkimus, jonka tarkoituksena on arvioida volanesorseenin annon ja pitkään jatkuvan annon turvallisuutta ja tehoa familiaalista kylomikronemiaa sairastavilla potilailla. Kaikki tutkimukseen otetut potilaat ovat osallistuneet APPROACH-tutkimukseen tai CS16-tutkimukseen tai he ovat familiaalista kylomikronemiaa sairastavia uusia potilaita, jotka ovat suorittaneet kelpoisuusarvioinnit, ennen kuin he ovat saaneet volanesorseenia 285 mg kerran viikossa tai harvemmin turvallisuus- tai siedettävyyssyistä, jotka on määritetty heidän indeksitutkimuksissaan. Yhteensä 68 potilasta on hoidettu tässä tutkimuksessa, mukaan lukien 51 aiemmin hoitoa saamatonta potilasta, 14 volanesorseenihoidon saanutta potilasta ja 3 volanesorseenihoidon saanutta potilasta CS16-tutkimuksessa. 50 potilaan hoidossa on pidetty taukoa, 45 potilaan annosta on muutettu ja 41 potilaan hoidossa on pidetty taukoa ja annosta on muutettu.

CS7-tutkimuksen tiedot on annettu taulukossa 6. Triglyseridien paastoarvon prosenttimuutos indeksitutkimuksen lähtötilanteesta avoimen tutkimuksen kuukauteen 3 oli APPROACH-volanesorseeniryhmän potilailla -49,2 % ja CS16-volanesorseeniryhmän potilailla -64,9 %. Triglyseridien paastoarvon prosenttimuutokset indeksitutkimuksen lähtötilanteesta avoimen tutkimuksen kuukauteen 6, kuukauteen 12 ja kuukauteen 24 olivat APPROACH-volanesorseeniryhmän potilailla -54,8 %, -35,1 % ja -50,2 %.

**Taulukko 6: Triglyseridien paastoarvojen yhteenveto (keskiarvo [keskihajonta, keskiarvon keskivirhe] mg/dl) ajan kuluessa tutkimuksessa CS7 (N = 68)**

| Ajan-<br>kohta                 | Aiemmin hoitoa<br>saamattomat<br>(avoimen tutkimuksen<br>lähtötilanne <sup>a</sup> , N = 51) |                  |                                       | APPROACH-<br>volanesorseeni<br>(indeksitutkimuksen<br>lähtötilanne <sup>a</sup> , N = 14) |                  |                                   | CS16-volanesorseeni<br>(indeksitutkimuksen<br>lähtötilanne <sup>a</sup> , N = 3) |                  |                                       |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------|
|                                | n                                                                                            | Havaittu<br>arvo | %-<br>muutos<br>lähtö-<br>tilanteesta | n                                                                                         | Havaittu<br>arvo | %-muutos<br>lähtö-<br>tilanteesta | n                                                                                | Havaittu<br>arvo | %-<br>muutos<br>lähtö-<br>tilanteesta |
| Lähtö-<br>tilanne <sup>a</sup> | 51                                                                                           | 2 341<br>(1 193, | -                                     | 14                                                                                        | 2 641<br>(1 228, | -                                 | 3                                                                                | 2 288<br>(1 524, | -                                     |

|                |    |                          |                          |    |                                |                       |   |                           |                          |
|----------------|----|--------------------------|--------------------------|----|--------------------------------|-----------------------|---|---------------------------|--------------------------|
| Kuukausi<br>3  | 47 | 167)<br>804 (564,<br>82) | -59,8<br>(37,0; 5,4)     | 14 | 328)<br>1 266<br>(812,<br>217) | -49,2 (34,8;<br>9,3)  | 3 | 880)<br>855 (651,<br>376) | -64,9 (9,1;<br>5,3)      |
| Kuukausi<br>6  | 49 | 1 032<br>(695, 99)       | -45,5<br>(42,9; 6,1)     | 13 | 1 248<br>(927,<br>257)         | -54,8 (23,8;<br>6,6)  | 3 | 1 215<br>(610,<br>352)    | -43,0<br>(19,7;<br>11,4) |
| Kuukausi<br>12 | 45 | 1 332<br>(962,<br>143)   | -36,3<br>(44,2, 6,6)     | 12 | 1 670<br>(1 198,<br>346)       | -35,1 (45,6;<br>13,2) | 3 | 1 351<br>(929,<br>536)    | -41,6<br>(36,3,<br>21,0) |
| Kuukausi<br>15 | 34 | 1 328<br>(976,<br>167)   | -35,6<br>(48,1, 8,2)     | 10 | 1 886<br>(1 219,<br>386)       | -26,5 (57,4;<br>18,1) | 2 | 1 422<br>(190,<br>135)    | 3,4<br>(23,3,<br>16,5)   |
| Kuukausi<br>18 | 27 | 1 367<br>(938,<br>181)   | -37,5<br>(45,6, 8,8)     | 7  | 1 713<br>(1 122,<br>424)       | -38,4 (32,2;<br>12,2) | 2 | 1 170<br>(843,<br>596)    | -24,0<br>(31,9,<br>22,6) |
| Kuukausi<br>24 | 21 | 1 331<br>(873,<br>190)   | -40,5<br>(47,4,<br>10,3) | 5  | 1 826<br>(1 743,<br>780)       | -50,2 (32,2,<br>14,4) | 2 | 1 198<br>(1 177,<br>832)  | -26,3<br>(56,0,<br>39,6) |

<sup>a</sup> Hoitoa aiemmin saamattoman ryhmän lähtötilanteen arvot otettiin avoimesta CS7-tutkimuksesta, ja APPROACH-volanesorseeni- ja CS16-volanesorseeniryhmien lähtötilanteen arvot otettiin kunkin indeksitutkimuksesta.

### Läkkäät potilaat

Kliinisiin tutkimuksiin osallistui 4 familiaalista kylomikronemiaa sairastavaa 65-vuotiasta potilasta, joita hoidettiin volanesorseenilla satunnaistetuissa kontrollitutkimuksissa (faasin II tutkimus CS2, 1 potilas; APPROACH-tutkimus, 3 potilasta), sekä 6 vähintään 65-vuotiasta potilasta avoimessa jatkotutkimuksessa (CS7). Yleisiä eroja turvallisuudessa tai tehossa ei havaittu näiden potilaiden ja nuorempien potilaiden välillä. Tätä alaryhmää koskevat tiedot ovat kuitenkin niukkoja.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset volanesorseenin käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa familiaalisessa kylomikronemiassa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenvedo päivitetään.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Ihonalaisen injektion jälkeen volanesorseenin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan tyypillisesti 2–4 tunnissa. Volanesorseenin absoluuttinen hyötyosuus ihonalaisen kerta-annoksen jälkeen on noin 80 % (todennäköisesti suurempi, koska käytössä oli AUC 0–24 tuntia ja volanesorseenin puoliintumisaika on > 2 viikkoa).

Familiaalista kylomikronemiaa sairastavilla, lääkevasta-aineiden osalta negatiivisilla potilailla, jotka

ovat saaneet 285 mg:n annoksen kerran viikossa, vakaan tilan  $C_{\max}$ -arvon arvioitu geometrinen keskiarvo (geometrisen keskiarvon variaatioprosenttikerroin) on 8,92 µg/ml (35 %),  $AUC_{0-168h}$  on 136 µg\*h/ml (38 %) ja  $C_{\text{trough}}$  on 127 ng/ml (58 %). Volanesorseenin vaihtoehtoisella annosohjelmalla (285 mg kahden viikon välein)  $C_{\text{trough,ss}}$  on noin 58,0 ng/ml ja  $C_{\max}$  ja AUC-arvot ovat samankaltaisia kuin viikoittaisilla annoksilla.

### Jakautuminen

Volanesorseeni jakautui nopeasti ja laajalti kudoksiin ihon alle tai laskimoon annetun annoksen jälkeen kaikilla arvioiduilla lajeilla. Vakaan tilan arvioitu jakaantumistilavuus ( $V_{ss}$ ) familiaalista kylomikronemiaa sairastavilla potilailla on 330 l. Volanesorseeni sitoutuu voimakkaasti ihmisen plasman proteiineihin (> 98 %), eikä sitoutuminen riipu pitoisuudesta.

*In vitro* -tutkimukset osoittavat, että volanesorseeni ei ole seuraavien substraatti eikä estäjä: P-glykoproteiini (P-gp), rintasyövän resistenssiproteiini (BCRP), orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidit (OATP1B1, OATP1B3), sappisuolapumppu (BSEP), orgaanisten kationien kuljettajat (OCT1, OCT2) ja orgaanisten anionien kuljettajat (OAT1, OAT3).

### Biotransformaatio

Volanesorseeni ei ole CYP-metabolian substraatti, ja se metaboloituu kudoksissa endonukleasien toimesta ja muodostaa lyhyempiä oligonukleotideja, jotka ovat puolestaan substraatteja eksonukleasivälitteiselle metabolialle. Muuttumaton volanesorseeni on vallitseva verenkierrassa kulkeva komponentti.

*In vitro* -tutkimukset osoittavat, että volanesorseeni ei ole seuraavien estäjä: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4. Se ei myöskään ole seuraavien induktori: CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4.

### Eliminaatio

Eliminaatioon kuuluu sekä metabolia kudoksissa että erittyminen virtsaan. Ihmisten virtsasta löydettiin rajallinen määrä kanta-ainetta: 24 tunnin sisällä ihonalaisesta annosta virtsaan oli erittynyt < 3 % annoksesta. Kanta-aine muodosti noin 26 % virtsasta löytyneistä oligonukleotideista ja 5–7 meerin ketjun lyhentyneet metaboliitit noin 55 %. Ihonalaisen annon jälkeen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 2–5 viikkoa.

Eläimillä volanesorseeni eliminoitui hitaasti, pääasiassa virtsaan erittymällä, mikä viittaa pääasiassa kudoksiin tapahtuvaan nopeaan plasmapuhdistumaan. Ihmisen virtsassa havaittiin sekä volanesorseenia että lyhyempiä oligonukleotidimetaboliitteja (etupäässä 7 meerin mebatoliitteja [jotka olivat syntyneet joko 3'-deleetioista tai 5'-deleetioista]).

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Volanesorseenin kerta-annoksen ja toistuvien annosten farmakokinetiikka terveillä vapaaehtoisilla ja hypertriglyseridemiapotilailla on osoittanut, että volanesorseenin  $C_{\max}$  on suoraan verrannollinen annokseen annosalueella 100–400 mg. AUC-arvo samalla annosalueella suurenee hieman enemmän kuin annoksen mukaisesti. Vakaa tila saavutettiin noin 3 kuukautta volanesorseenihoidon aloittamisen jälkeen.  $C_{\text{trough}}$ -arvossa havaittiin 7–14-kertaista kertymistä ja  $C_{\max}$ - ja AUC-arvoissa ei lainkaan tai vain vähän suurenemista viikoittaisessa ihon alle annossa 200–400 mg:n annoksilla. AUC- ja  $C_{\max}$ -arvoissa havaittiin jonkin verran kertymistä 50–100 mg:n annoksilla. Koska annettava annos on 285 mg joka toinen viikko tai 142,5 mg kerran viikossa,  $C_{\max}$ - tai AUC-arvon odotetaan suurenevan vain vähän

toistuvilla annoksilla kliinisessä käytössä.

### Erityispotilasryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Populaatiofarmakokineettinen analyysi viittaa siihen, että lievällä ja kohtalaisella munuaisten vajaatoiminnalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta systeemiseen volanesorseenialtistukseen. Tietoja ei ole saatavilla vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Volanesorseenin farmakokinetiikkaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei tunneta.

#### *Ikä, sukupuoli, paino ja rotu*

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä, painolla, sukupuolella tai rodulla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta volanesorseenialtistukseen. Vähintään 75-vuotiaiden potilaiden hoidosta on vain vähän kliinisiä tietoja.

### Farmakokinetiikkaan vaikuttava volanesorseenivasta-aineiden muodostuminen

Sitovien vasta-aineiden muodostuminen volanesorseenille näytti kasvattavan kokonais-C<sub>trough</sub> -arvoa 2–19-kertaiseksi.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Jaavanmakakilla (cynomolgus-apinalla) havaittiin annoksesta ja ajasta riippuvaa verihiutalemäärän vähenemistä toistuvilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa. Vähentyminen oli asteittaista ja itsestään jatkuvaa, ja määrät eivät laskeneet haitalliselle tasolle. Yksittäisillä apinoilla havaittiin vakavaa trombositopeniaa 9 kuukauden tutkimuksessa, jossa tutkittiin lääkkeellä hoidettuja ryhmiä kliinisesti merkittävillä altistuksilla. Sitä on havaittu myös kliinisissä tutkimuksissa. Verihiutalemäärän väheneminen ei ollut akuuttia, ja määrät laskivat alle arvon 50 000 solua/ $\mu$ l. Verihiutalemäärät palasivat normaaleiksi hoidon keskeyttämisen jälkeen, mutta ne laskivat taas alle arvon 50 000 solua/ $\mu$ l apinoilla, joiden hoito aloitettiin uudestaan. Verihiutalemäärien vähenemistä havaittiin myös jyrksijöille tehdyissä toistuvien annosten tutkimuksissa. Tutkimuksissa havaitun trombositopenian syntymekanismia ei tällä hetkellä tunneta.

Ei-kliinisissä tutkimuksissa imettävillä hiirillä volanesorseenin pitoisuus maidossa oli hyvin pieni. Volanesorseenipitoisuudet hiirien rintamaidossa olivat yli 800 kertaa pienemmät kuin todellinen pitoisuus emän maksakudoksessa. Volanesorseenin pienen oraalisuuden takia pidetään epätodennäköisenä, että tällaiset vähäiset pitoisuudet rintamaidossa johtaisivat systeemiseen altistukseen imetyksen kautta (ks. kohta 4.6).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumhydroksidi (pH:n säätämistä varten)  
Suolahappo (pH:n säätämistä varten)

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

## **6.3 Kestoaika**

5 vuotta.

Tämä lääkevalmiste voidaan poistaa jääkaapista, ja sitä voidaan säilyttää alkuperäispakkauksessa huoneenlämmössä (alle 30 °C:ssa) korkeintaan 6 viikon ajan. Tämän 6 viikon jakson aikana lääkevalmistetta voidaan pitää tarpeen mukaan välillä jääkaapissa ja välillä huoneenlämmössä (alle 30 °C:ssa). Tämä lääkevalmiste on hävitettävä heti, jos sitä ei käytetä 6 viikon kuluessa siitä, kun se poistettiin jääkaapista ensimmäistä kertaa.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Tyyppin I lasinen, esitäytetty, kerta-annoksen sisältävä ruisku, jossa on silikonoitu klorobutyylikumitulppa ja kiinteä suojuksella varustettu neula. Ruisku on täytetty 1,5 ml:lla liuosta.

Pakkauskoot: joko yksi esitäytetty ruisku tai monipakkaus, jossa on 4 yksittäispakattua esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Tämä lääkevalmiste on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa. Liuoksen on oltava kirkas ja väritön tai hieman kellertävä. Jos liuos on sameaa tai siinä on näkyviä hiukkasia, sisältöä ei saa injektoida ja lääkevalmiste on palautettava apteekkiin.

Käytä kutakin esitäytettyä ruiskua vain kerran, ja laita se sitten teräville esineille tarkoitettuun roskasäiliöön paikallisten ohjeiden mukaisesti.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/19/1360/001

EU/1/19/1360/002

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 03. toukokuuta 2019

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04. huhtikuu 2025

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla. Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmistelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Waylivra-valmisteen markkinoille tuloa kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintävälineistä, jakelukanavista ja muista ohjelmaan liittyvistä seikoista. Ohjelman tavoitteena on antaa tietoa trombosytopenian ja verenvuodon riskeistä, ohjeistaa seuraamaan verihäiriöiden määrää ja antaa yksityiskohtaista tietoa annostiheyden muuttamisen algoritmista.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, potilaille ja hoitaville henkilöille, joiden odotetaan määräävän, annostelevan ja käyttävän Waylivra-valmistetta, on tarjolla tai heille lähetetään seuraava koulutuspaketti jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Waylivra-valmiste on myynnissä:

- lääkärin koulutusmateriaali
- potilaan tietopaketti.
- **Lääkärin koulutusmateriaalin** täytyy sisältää seuraavat:
  - valmisteyhteenvedo
  - opas terveydenhuollon ammattilaisille.
- **Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettun oppaan** täytyy sisältää seuraavat keskeiset osat:
  - olennaiset tiedot trombositopeniasta ja vakavasta verenvuodosta
  - tiedot populaatiosta, jolla on suurentunut trombositopenia- ja verenvuotoriski (esim. alle 70 kg painavat potilaat), ja potilaista, joille Waylivra-valmiste on vasta-aiheinen (eli kroonista tai selittämätöntä trombositopeniaa sairastavat potilaat)
  - suositukset verihiutalemäärän seurannasta (mukaan lukien suositukset annoksen muuttamisesta) sekä hoidon aikana että sen jälkeen
  - ohjeet siitä, että potilaille on kerrottava trombositopenian mahdollisuudesta ja heitä on neuvottava hakeutumaan lääkäriin hoitoon välittömästi, jos verenvuodon oireita ilmenee. Potilaita on muistutettava lukemaan pakkausseloste ja potilaan / hoitavan henkilön opas
  - jokaisen reseptin kattaman hoidon keston tulisi olla oikeassa suhteessa volanesorseenihoidon annostelun ja seurannan tiheyteen, sekä kannustaa potilasta sitoutumaan siihen
  - tiedot perinnällisen kylomikronemian tautirekisteristä ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisestä turvallisuustutkimuksesta (PASS-tutkimuksesta) sekä näiden tutkimusten edistämisen tärkeydestä.
- **Potilaan tietopaketin** täytyy sisältää seuraavat:
  - pakkausseloste
  - potilaan / hoitavan henkilön opas.
- **potilaan / hoitavan henkilön oppaan** täytyy sisältää seuraavat keskeiset tiedot:
  - olennaiset tiedot trombositopeniasta ja vakavasta verenvuodosta
  - tieto verihiutalemäärän seurannan tärkeydestä
  - tieto, että annosta on mahdollisesti muutettava tai hoito keskeytettävä verihiutalemittausten tulosten perusteella
  - ohje tuntee trombositopenian oireet ja olla tarkkaavainen niiden ilmenemisen varalta ja tieto siitä, miten tärkeää on hakeutua välittömästi terveydenhuollon ammattilaisten hoitoon
  - tiedot perinnällisen kylomikronemian tautirekisteristä ja PASS-tutkimuksesta sekä kehoitus osallistua näihin tutkimuksiin
  - ohjeet mahdollisten haittavaikutusten ilmoittamisesta terveydenhuollon ammattilaiselle.

#### **E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

| Kuvaus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Määräaika                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <p><b>Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS):</b> Hakijan on toimitettava tulokset rekisteriin perustuvasta tutkimuksesta, jonka hakija on tehnyt Waylivra-valmisteeseen turvallisuuden arvioimiseksi trombosytopenian ja verenvuodon osalta (mukaan lukien kokonaisilmaantuvuus, vaikeusaste ja päätetapahtumat) hoidettaessa familiaalista kylomikronemiaa sairastavia potilaita annossuositusten ja annosalgoritmin mukaisesti. Hakijan on tutkittava sitoutumista verihiutalemäärän seurantaan ja annoksen muuttamisen vaatimuksiin.</p> <p>Hakijan on taattava rekisterissä olevien potilaiden pitkäaikainen seuranta.</p> | <p>Vuoden 2028 neljäs vuosineljännes</p> |

**LIITE III**  
**MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

### **ULKOPAKKAUS – YKSITTÄISPAKKAUS**

#### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Waylivra 285 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
volanesorseeni

#### **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yhdessä millilitrassa on 200 mg volanesorseeninatriumia, joka vastaa 190 mg volanesorseenia.  
Yhdessä kerta-annoksen sisältävässä esitäytetyssä ruiskussa on 285 mg volanesorseenia 1,5 millilitrassa liuosta.

#### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo ja natriumhydroksidi.

#### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos  
1 esitäytetty ruisku

#### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Kertakäyttöinen.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Ihon alle.

#### **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

#### **8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET**

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä. Voidaan säilyttää huoneenlämmössä korkeintaan 6 viikon ajan. Päivämäärä, jolloin valmiste otettiin ensimmäisen kerran pois jääkaapista:

Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Waylivra

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS – MONIPAKKAUS, JOSSA ON BLUE BOX -TIEDOT****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Waylivra 285 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
volanesorseeni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yhdessä millilitrassa on 200 mg volanesorseeninatriumia, joka vastaa 190 mg volanesorseenia.  
Yhdessä kerta-annoksen sisältävässä esitäytetyssä ruiskussa on 285 mg volanesorseenia 1,5 millilitrassa liuosta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo ja natriumhydroksidi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
Monipakkaus: 4 yksittäispakattua esitäytettyä ruiskua

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Kertakäyttöinen  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Ihon alle

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätä. Voidaan säilyttää huoneenlämmössä korkeintaan 6 viikon ajan. Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Waylivra

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC

SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**SISÄPAKKAUS – MONIPAKKAUS ILMAN BLUE BOX -TIETOJA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Waylivra 285 mg injektioneste, liuos, esitötetty ruisku  
volanesorseeni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yhdessä millilitrassa on 200 mg volanesorseeninatriumia, joka vastaa 190 mg volanesorseenia.  
Yhdessä kerta-annoksen sisältävässä esitötetyssä ruiskussa on 285 mg volanesorseenia 1,5 millilitrassa liuosta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo ja natriumhydroksidi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos, esitötetty ruisku  
1 esitötetty ruisku. Osa monipakkausta; ei myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Kertakäyttöinen  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Ihon alle

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä. Voidaan säilyttää huoneenlämmössä korkeintaan 6 viikon ajan. Päivämäärä, jolloin valmiste otettiin ensimmäisen kerran pois jääkaapista:

Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Waylivra

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ESITÄYTETTY RUISKU**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Waylivra 285 mg injektioneste  
volanesorseeni  
s.c. (ihon alle).

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

1,5 ml

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Waylivra 285 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku** volanesorseeeni

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä uudelleen.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan**

1. Mitä Waylivra on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Waylivra-valmistetta
3. Miten Waylivra-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Waylivra-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Waylivra on ja mihin sitä käytetään**

Waylivra sisältämä vaikuttava aine on volanesorseeeni, joka auttaa hoitamaan familiaaliseksi kylomikronemiaksi kutsuttua sairautta. Se on perinnöllinen tauti, joka saa triglyserideiksi kutsuttujen, veressä olevien rasvojen pitoisuuden nousemaan epänormaalin suureksi. Tämä voi johtaa haimatulehduksen ja aiheuttaa kovaa kipua. Waylivra auttaa alentamaan veren triglyseridipitoisuutta yhdessä vähärasvaisen ruokavalion kanssa.

Waylivra-valmistetta voidaan antaa sen jälkeen, kun olet jo saanut muita veren triglyseridipitoisuuden alentamiseen käytettäviä lääkkeitä eivätkä ne ole tehonneet mainittavasti.

Sinulle annetaan Waylivra-valmistetta vain, jos sinulla on geneettisellä testauksella vahvistettu familiaalinen kylomikronemia ja haimatulehduksen riskiäsi pidetään erittäin suurena.

Waylivra-hoidon aikana sinun on jatkettava lääkärin määräämän vähärasvaisen ruokavalion noudattamista.

Tämä lääke on tarkoitettu 18-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoitoon.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Waylivra-valmistetta**

##### **Älä käytä Waylivra-valmistetta:**

- jos olet allerginen volanesorseenille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa

6).

- jos sinulla on trombosytopenia eli veresi verihiutalemäärä on hyvin pieni (alle  $140 \times 10^9/l$ ). Saatat huomata tämän, jos sinulta loukkaantumisen yhteydessä alkaa vuotaa verta ja verenvuoto kestää pitkään (yli 5–6 minuuttia pienen ihonaarmun yhteydessä). Lääkäri mittaa verihiutalemääräsi, ennen kuin hoito tällä lääkkeellä aloitetaan. Et välttämättä ole tietoinen sinulla olevasta trombosytopeniasta tai siitä, mikä sen on mahdollisesti aiheuttanut.

Jos jokin edellä mainituista pätee sinuun tai jos et ole varma, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Waylivra-valmistetta.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Waylivra-valmistetta, jos sinulla on tai on joskus ollut jokin seuraavista:

- veren hyvin suuri triglyseridipitoisuus, joka ei johdu familiaalisesta kylomikronemiasta.
- verihiutaleiden vähäinen määrä (trombosytopenia). Verihiutaleet ovat veressä olevia soluja, jotka auttavat verta hyytymään keräytymällä rykelmiksi. Lääkäri tarkastaa verihiutaleidesi määrän verikokeella ennen kuin alat käyttää tätä lääkettä.
- mitä tahansa maksa- tai munuaisvaivoja.

### **Verikokeet**

Lääkäri tarkastaa verihiutaleidesi määrän verikokeella ennen kuin alat käyttää tätä lääkettä ja säännöllisin väliajoin Waylivra-hoidon aikana. Hakeudu lääkäriin välittömästi, jos huomaat alhaisen verihiutalemäärän oireita. Niitä ovat esimerkiksi epätavallinen tai pidentynyt verenvuoto, iholle ilmestyvät punaiset pisteet (pienet verenpurkaumat), selittämättömät mustelmat, verenvuoto, joka ei lopu, nenäverenvuodot ja niskan jäykkyys tai kova päänsärky.

Lääkäri saattaa myös tehdä 3 kuukauden välein verikokeen maksavaurion merkkien varalta. Hakeudu lääkäriin välittömästi, jos sinulla esiintyy maksavaurion merkkejä, kuten ihon tai silmämunien keltaisuutta, vatsakipua tai vatsan turvotusta, pahoinvointia tai oksentelua, sekavuutta tai yleistä huonovointisuutta.

Tarpeen vaatiessa lääkärisi voi muuttaa tämän lääkkeen ottotiheyttä tai keskeyttää hoidon väliaikaisesti. Veritautien erikoislääkärin konsultointi voi olla tarpeen päätettäessä, jatketaanko Waylivra-hoitoasi vai ei.

### **Virtsakokeet**

Lääkäri saattaa tehdä 3 kuukauden välein virtsa- ja/tai verikokeen munuaisvaurion merkkien varalta. Hakeudu lääkäriin välittömästi, jos sinulla esiintyy munuaisvaurion merkkejä, kuten nilkkojen, säärien ja jalkaterien turvotusta, virtsamäärän vähenemistä, hengenahdistusta, pahoinvointia, sekavuutta, voimakasta väsymystä tai uneliaisuutta.

### **Ruokavalio**

Ennen tämän lääkityksen aloittamista sinun on jo noudatettava ruokavaliota, joka auttaa alentamaan veren triglyseridipitoisuutta.

On tärkeää, että jatkat triglyseridipitoisuutta alentavan ruokavalion noudattamista Waylivra-valmisteen käytön aikana.

### **Lapset ja nuoret**

Älä käytä Waylivra-valmistetta, jos olet alle 18-vuotias. Waylivra-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole tutkittu.

### **Muut lääkevalmisteet ja Waylivra**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. On tärkeää kertoa lääkärille, jos sinua hoidetaan jo jollakin seuraavista lääkkeistä:

- veren hyytymistä estävät lääkkeet, kuten asetyylisalisyylihappo, dipyridamoli tai varfariini.
- lääkkeet, jotka saattavat vaikuttaa veren hyytymiseen, mukaan lukien ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (kuten ibuprofeeni), sydänkohtausten ja aivohalvausten ehkäisyyn käytetyt lääkkeet (kuten klopidoogreeli, tikagrelori ja prasugreeli), antibiootit (kuten penisilliini), liikahapoisuuden hoitoon käytetyt lääkkeet (kuten ranitidiini) ja kiniini (käytetään malarian hoitoon).
- mahaongelmia mahdollisesti aiheuttavat lääkkeet, kuten parasetamoli.

### **Waylivra alkoholin kanssa**

Waylivra-valmisteen ja alkoholin yhteisvaikutuksia ei tunneta. Vältä alkoholin nauttimista maksaongelmien vaaran takia, kun saat Waylivra-hoitoa.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Waylivra-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Ei tiedetä, erittyykö Waylivra ihmisen rintamaitoon. On suositeltavaa, että keskustele imetyksestä lääkärin kanssa selvittääksesi, mikä on parasta sinulle ja lapsellesi.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Waylivra-valmiste ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

### **Natrium**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg), eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Waylivra-valmistetta käytetään**

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, lääkäri tarkistaa, ettei korkea triglyseridipitoisuus johdu muista syistä, kuten diabeteksestä tai kilpirauhasongelmista.

Lääkäri kertoo sinulle, kuinka usein sinun on otettava tätä lääkettä. Lääkäri saattaa muuttaa lääkkeen ottotiheyttä tai keskeyttää hoidon väliaikaisesti tai pysyvästi veri- ja virtsakokeiden tulosten tai saamiesi haittavaikutusten vuoksi.

Sinulle tai sinua hoitavalle henkilölle opetetaan, miten Waylivra-valmistetta käytetään tämän pakkausselosteen ohjeiden mukaisesti. Waylivra on pistettävä s.c. (ihon alle) juuri siten kuin lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on näyttänyt, ja on tärkeää, että ruiskutat kaiken ruiskussa olevan nesteen. Yhdessä kertakäyttöisessä, esitäytetyssä ruiskussa on 285 mg:n annos lääkettä 1,5 millilitrassa liuosta.

Ennen lääkkeen käyttämistä on tärkeää, että luet, ymmärrät ja noudatat käyttöohjeita huolellisesti.

Käyttöohjeet on annettu tämän pakkausselosteen lopussa.

**Jos käytät enemmän Waylivra-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos pistät liian paljon Waylivra-valmistetta kerralla, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan tai hakeudu sairaalan päivystykseen välittömästi, vaikka sinulla ei olisikaan mitään oireita.

**Jos unohdat käyttää Waylivra-valmistetta**

Jos unohdat ottaa annoksen, ota yhteyttä lääkäriin ja kysy, milloin seuraava annos tulee ottaa. Jos unohdat ottaa annoksen ja muistat sen 48 tunnin kuluessa, ota unohtunut annos niin pian kuin mahdollista. Jos muistat annoksen yli 48 tunnin kuluttua, jätä unohtunut annos ottamatta ja pistä seuraava annos suunnitellusti. Kahden vuorokauden sisällä saa pistää korkeintaan yhden annoksen lääkettä.

**Jos lopetat Waylivra-valmisteen käytön**

Älä lopeta Waylivra-valmisteen käyttöä, ellei ole keskustellut hoidon lopettamisesta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

**4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Vakavat haittavaikutukset**

Jos sinulla ilmenee jokin seuraavassa luetelluista haittavaikutuksista, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin:

- oireita, joita voivat viitata vähäiseen verihiutaleiden määrään veressäsi (verihiutaleet ovat tärkeitä veren hyytymisen kannalta). Hakeudu lääkäriin välittömästi, jos huomaat alhaisen verihiutalemäärän oireita. Niitä ovat esimerkiksi epätavallinen tai pidentynyt verenvuoto, iholle ilmestyvät punaiset pisteet (pienet verenpurkaumat), selittämättömät mustelmat, verenvuoto, joka ei lopu, nenäverenvuodot ja niskan jäykkyys tai kova päänsärky.

**Muut haittavaikutukset****Hyvin yleiset** (voi esiintyä yli 1 potilaalla kymmenestä)

- pistoskohdan reaktiot (ihottuma, kipu, punoitus, kuumeitus tai lämpö, kuivuminen, turvotus, kutina, kihelmöinti, kovettuminen, nokkosihottuma, rakkojen muodostuminen, näppylöiden muodostuminen, mustelmat, verenvuoto, tunnottomuus, kalpeus, värimuutos tai kirvely pistoskohdassa). Voit vähentää pistoskohdan reaktioiden todennäköisyyttä antamalla Waylivra-valmisteen lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen pistämistä ja laittamalla pistoskohdan päälle jäätä pistoksen jälkeen.
- päänsärky
- lihaskipu
- vilunväreet

**Yleiset** (voi esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä)

- verikokeissa havaittava epätavallisen suuri veren valkosolumäärä
- verikokeissa havaittava epätavallisen pieni veren valkosolumäärä (eli lymfopenia)
- mustelmien syntymien helposti tai liikaa tai ilman selvää syytä
- ihonalainen, ihottumalta vaikuttava verenvuoto, verenvuoto ikenistä tai suusta, verta virtsassa tai ulosteissa, nenäverenvuoto tai epätavallisen runsas kuukautisvuoto
- allerginen reaktio, jonka oireisiin voi kuulua ihottuma, nivelten jäykkyys tai kuume
- verta tai proteiineja virtsassa
- joidenkin verikokeiden tulosten muutokset, kuten:

- tiettyjen veren aineosien, kuten kreatiniinin, urean, transaminaasien tai maksaentsyymien pitoisuuden kasvu
- veren hyytymisajan piteneminen
- veren hemoglobiinipitoisuuden laskeminen
- munuaisten läpi kulkevan veren virtausnopeuden väheneminen
- diabetes, jonka oireisiin voi kuulua lisääntynyt janoisuus, tihentynyt virtsaamistarve (etenkin öisin), voimakas näläntunne, voimakas väsymys ja selittämätön laihtuminen
- univaikeudet
- tunnottomuus, kihelmöinti tai pistelyn tunne, pyörrytyksen tunne tai pyörtäminen, heitehuimaus tai vapina
- näköhäiriöt, kuten välkkyvät valot tai lyhyt, väliaikainen sokeus toisessa silmässä, verenvuoto silmän pinnan alla tai näön hämärtyminen
- korkea verenpaine
- kuumat aallot, aiempaa voimakkaampi hikoilu, yöhikoilu, kuumeitus, kipu, flunssan kaltainen sairaus tai yleinen huonovointisuus
- yskä, hengitysvaikeudet, nenän tukkoisuus, kurkun turvotus, vinkuva hengitys
- pahoinvointi tai oksentelu, kuiva suu, ripuli, niskan, kasvojen tai ikenien turvotus, vatsakipu tai vatsan turvotus, ruuansulatusvaivat
- ihon punoitus, ihottuma, näppylät, ihon paksuuntuminen tai arpeutuminen tai kutiseva ihottuma (nokkosihottuma)
- kipu käsissä tai jaloissa, kipu jalkojen ja käsien suurissa nivelissä, kuten kyynärpäissä, ranteissa, polvilla ja nilkoissa, muu nivelkipu tai nivelten jäykkyys, selkäkipu, niskakipu, leukakipu, lihaskouristukset tai muut kivut kehossa
- voimakas väsymys (uupumus), heikkous tai energian puute, nesteen kertyminen elimistöön, sydämeen liittymätön rintakipu.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [Liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Waylivra-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja ruiskun etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8° C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Waylivra-valmistetta voidaan säilyttää jääkaapista ottamisen jälkeen huoneenlämmössä (alle 30 °C:ssa) alkuperäispakkauksessa korkeintaan 6 viikon ajan. Tänä aikana lääkevalmistetta voidaan pitää tarpeen mukaan sekä huoneenlämmössä että jääkaapissa. Kirjaa ulkopakkauksen asianmukaiseen kohtaan päivämäärä, jolloin pakkaus otetaan ensimmäistä kertaa pois jääkaapista. Hävitä lääkevalmiste, jos et käytä sitä 6 viikon kuluessa siitä, kun se poistettiin jääkaapista ensimmäistä kertaa. Jos ruiskun etiketissä oleva viimeinen käyttöpäivä on mennyt umpeen niiden 6 viikon aikana, kun lääkettä on säilytetty huoneenlämmössä, älä käytä ruiskua ja hävitä se.

Jos liuos on sameaa tai siinä on hiukkasia, lääkettä ei saa käyttää. Liuoksen on oltava kirkas ja väritön tai hieman kellertävä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Waylivra sisältää**

- Vaikuttava aine on volanesorseeni. Yhdessä millilitrassa on 200 mg volanesorseeninatriumia, joka vastaa 190 mg volanesorseenia. Yhdessä kerta-annoksen sisältävässä esitäytetyssä ruiskussa on 285 mg volanesorseenia 1,5 millilitrassa liuosta.
- Muut aineet ovat injektioneiteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi ja suolahappo (happamuuden säätöön; ks. kohta 2, ”Natrium”).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Waylivra toimitetaan pakkauksen sisällä kerta-annoksen sisältävässä ruiskussa, jossa on neula ja neulansuojus ja joka on esitäytetty kirkkaalla, värittömällä tai vaaleankeltaisella liuoksella. Ruisku on täytetty 1,5 ml:lla liuosta, joka annetaan kokonaan painamalla ruiskun mäntä pohjaan asti.

Saatavilla on joko yhden esitäytetyn ruiskun sisältävä pakkaus tai monipakkaus, jossa on 4 yksittäispakattua esitäytettyä ruiskua.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

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

### **Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

### **Muut tietolähteet**

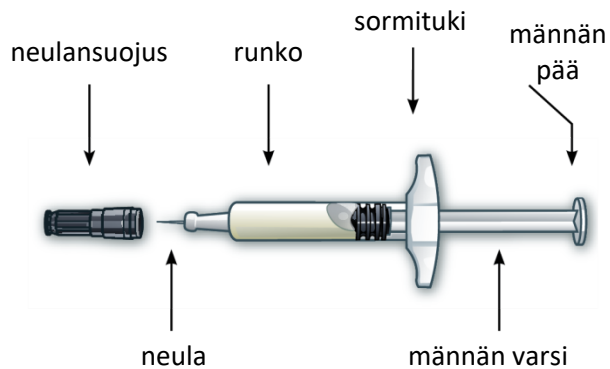
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## Käyttöohjeet

Waylivra on pistettävä liuos, joka annetaan ihon alle kertakäyttöisellä esitäytetyllä ruiskulla.

Älä käytä Waylivra-valmistetta, ennen kuin olet ymmärtänyt seuraavassa kuvatun toimenpiteen täysin. Jos sinulla on kysymyksiä Waylivra-valmisteen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

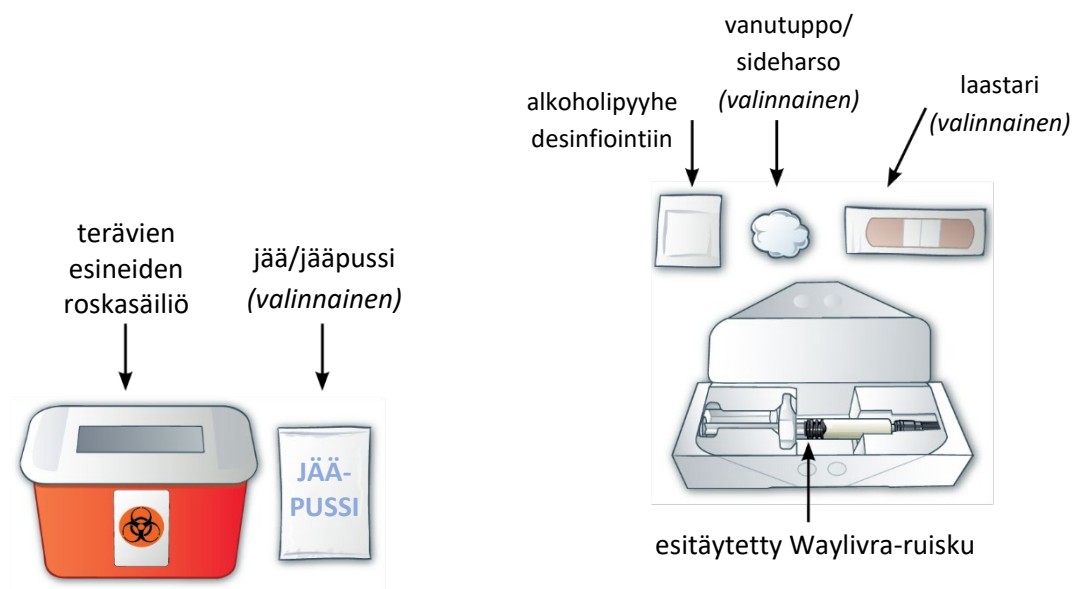
### Esitäytetyn ruiskun osat



### Valmistaudu pistoksen antamiseen

#### 1. Pese kädet ja ota kaikki tarvikkeet esiin

Pese kätesi perusteellisesti saippualla (vähintään 3 minuutin ajan) ja kuivaa ne huolellisesti. Aseta kuvassa A olevat tavarat puhtaalle, tasaiselle pinnalle hyvin valaistuun paikkaan.



Kuva A

## 2. Anna injektion lämmetä huoneenlämpöiseksi

Jos esitäytetty ruisku oli jääkaapissa, anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi ottamalla se pois jääkaapista vähintään 30 minuuttia ennen pistämistä.

Kylmän nesteen pistäminen voi aiheuttaa pistoskohdan reaktioita, kuten kipua, punoitusta tai turvotusta.

**Älä** lämmitä ruiskua millään muulla tavalla, kuten laittamalla mikroaaltouuniin tai kuumaan veteen.



Kuva B

## 3. Tarkista viimeinen käyttöpäivä

Tarkista pakkauksessa ilmoitettu viimeinen käyttöpäivä.

Pakkauksen viimeinen käyttöpäivä tarkoittaa jääkaapissa säilytetyn lääkevalmisteen säilyvyysaikaa.

Ulkopakkauksen asianmukaiseen kohtaan on kirjattava päivämäärä, jolloin pakkaus otetaan ensimmäistä kertaa pois jääkaapista.

**Älä** käytä Waylivra-valmistetta, jos viimeinen käyttöpäivä on kulunut umpeen tai valmistetta on säilytetty yli 6 viikkoa huoneenlämmössä. Ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan uusien pakkausten saamiseksi.

---

#### 4. Poista ruisku pakkauksesta ja tarkasta lääke

Avaa pakkaus ja poista ruisku pakkauksesta tarttumalla ruiskun runkoon ja vetämällä ruisku suoraan ulos (kuva C).

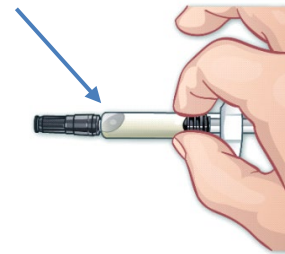


Kuva C

Katso ruiskussa olevaa nestettä. Lääkkeen on oltava kirkasta tai hieman kellertävän väristä. On normaalia, että nesteessä näkyy suuri ilmakupla (kuva D).

**Älä** yritä poistaa ilmakuplaa ennen pistämistä. Liuoksen pistäminen on vaaratonta, vaikka liuoksessa olisikin ilmakupla.

**Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos neste on sameaa tai siinä kelluu hiukkasia.



Kuva D

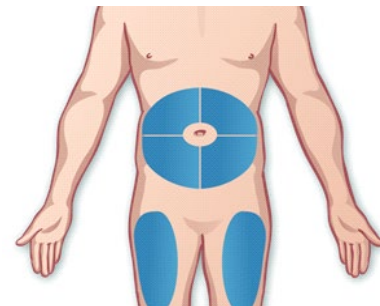
---

#### 5. Valitse pistoskohta

**Jos pistät lääkkeen itse:**

Vatsa – kuvassa on näytetty sopivat alueet (niihin ei kuulu navan ympäryys noin 5 senttimetrin säteellä).

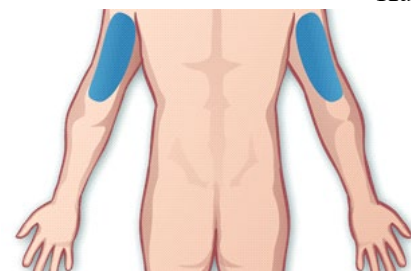
Reidet – kuvassa on näytetty sopivat alueet reisien etupuolen keskiosassa (kuva E).



Kuva E

**Jos annat pistoksen toiselle henkilölle hoitajan ominaisuudessa, edellä mainittujen alueiden lisäksi myös seuraavat sopivat:**

Käsivarret – kuvassa on näytetty sopivat alueet olkavarsien takaosassa (kuva F).



Kuva F

**Kaikkia pistoksia koskevia ohjeita:**

Käytä joka pistokerralla eri pistoskohtaa.

Vältä pistoksen antamista vyötäröön, jossa vaatteet voivat hangata tai painaa pistoskohtaa.

**Älä** pistä lääkettä tatuointeihin, luomiin, arpiin, syntymämerkkeihin, mustelmiin, ihottumaan tai alueisiin, joissa iho on arka, punainen, kovettunut, vaurioitunut, palanut tai tulehtunut.

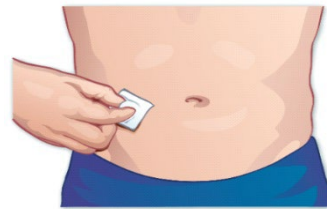
Kysy terveydenhuollon ammattilaiselta, jos olet epävarma sopivasta pistoskohdasta.

---

## **Pistäminen**

### **6. Valmistele pistoskohta**

Puhdista valittu pistoskohta alkoholipitoisella desinfiointipyyhkeellä (kuva G).



Kuva G

---

### **7. Irrota neulansuojus**

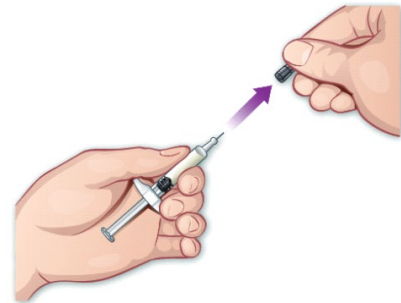
Irrota neulansuojus pitämällä kiinni ruiskun rungosta niin, että neula osoittaa itsestäsi poispäin. Vedä neulan suojus suoraan irti (kuva H).

Saatat nähdä nestepisaran neulan kärjessä. Se on normaalia.

**Älä** pidä männän varresta tai päästä kiinni, kun irrotat neulansuojusta.

**Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos neula näyttää vaurioituneen.

**Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos se putoaa sen jälkeen, kun neulansuojus on irrotettu.

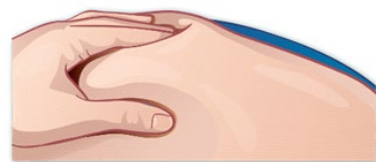


Kuva H

---

### **8. Nipistä iho sormien väliin**

Nipistä pistoskohtaa ympäröivä iho vapaan käden sormien väliin (kuva I).



## 9. Työnnä neula sisään

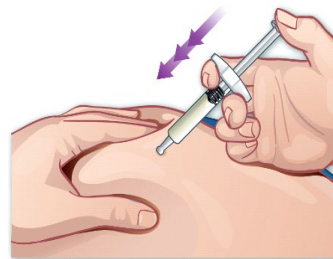
Työnnä neula pistoskohtaan nopealla, vakaalla liikkeellä koskematta männän päähän. Neula on työnnettävä ihoon 45 asteen kulmassa (kuva J).



Kuva J

## 10. Pistä Waylivra

Pistä neste pitämällä ruiskusta kiinni niin, että peukalo on männän päällä, ja **työnnä mäntä hitaasti** pohjaan asti niin, että ruisku tyhjenee kokonaan (kuvat K ja L).



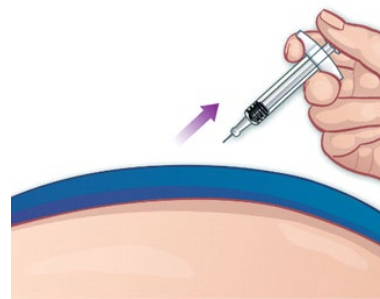
Kuva K



Kuva L

## 11. Poista neula

Poista neula pistoskohdasta vetämällä se ulos samassa kulmassa kuin työnsit sen sisään (kuva M).



## Pistämisen jälkeen

### 12. Hävitä käytetty ruisku teräville esineille tarkoitettuun roskasäiliöön

Hävitä käytetty ruisku heti pistoksen antamisen jälkeen tavalla, jonka terveydenhuollon ammattilainen on opettanut. Yleensä ruisku laitetaan teräville esineille tarkoitettu roskasäiliöön (kuva N) seuraavien ohjeiden mukaisesti.

Hävitä neulansuojus pistoksen antamisen jälkeen.

**Älä** laita neulansuojusta takaisin ruiskuun.

Jos käytettävissäsi ei ole teräville esineille tarkoitettua roskasäiliötä, voit käyttää kotoa löytyvää säiliötä, joka täyttää seuraavat vaatimukset:

- valmistettu kestävästä muovista
- voidaan sulkea tiiviillä, pistonkestävällä kannella, jota neulat eivät voi lävistää
- pysyy jämekästi pystyasennossa
- ei vuoda
- on merkitty varustettu asianmukaisella etiketillä, jossa varoitetaan säiliön sisältämistä vaarallisista jätteistä.

Kun teräville esineille tarkoitettu roskasäiliö on lähes täynnä, noudata paikallisia ohjeita säiliön asianmukaisesta hävittämisestä. Paikalliset lait saattavat säädellä sitä, miten neulat ja ruiskut on hävitettävä. Kysy neuvoa apteekkihenkilökunnalta tai vieraile paikallisten terveysviranomaisten verkkosivuilla (jos saatavilla) saadaksesi lisätietoa siitä, miten terävät esineet on hävitettävä alueellasi.

**Älä** hävitä käytettyjen terävien esineiden roskasäiliötä talousjätteiden mukana.

**Älä** kierrätä käytettyjen terävien esineiden roskasäiliötä.

**Pidä terävien esineiden roskasäiliö aina lasten ja lemmikkien ulottumattomissa.**



Kuva N

### 13. Hoida pistoskohtaa

Jos huomaat verta pistoskohdassa, paina kohtaa kevyesti steriilillä vanutupolla tai sideharsolla ja aseta kohtaan tarvittaessa laastari (kuva O).

**Älä** hankaa pistoskohtaa pistämisen jälkeen.



Kuva O

Voit myös asettaa jäätä pistoskohdan päälle kivun,

punoituksen tai epämiellyttävien tuntemusten lievittämiseksi (kuva P).



Kuva P

---

## Säilytys

### Säilytystiedot

Kun saat esitäytetyt Waylivra-ruiskut, säilytä niitä alkuperäispakkauksessa jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Waylivra-valmistetta voidaan säilyttää korkeintaan 6 viikon ajan huoneenlämmössä (8 °C – 30 °C) ulkopakkauksessa. Valmiste on herkkä valolle. Tämän 6 viikon jakson aikana lääkettä voidaan pitää sekä huoneenlämmössä että jääkaapissa.

**Älä** pakasta esitäytettyjä Waylivra-ruiskuja.

**Älä** poista ruiskua pakkauksesta tai poista neulansuojusta, ellet ole valmis pistämään lääkettä.

Tämä lääke on hävitettävä heti, jos sitä ei käytetä 6 viikon kuluessa siitä, kun se poistettiin jääkaapista ensimmäistä kertaa. Tarkista päivämäärä, jonka olet kirjannut pakkaukseen, jos et ole varma.