

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## **1. NÁZOV LIEKU**

Waylivra 285 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

## **2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Každý ml roztoku obsahuje 200 mg sodnej soli volanesorsenu, čo zodpovedá 190 mg volanesorsenu.

Každá jednodávková naplnená injekčná striekačka obsahuje 285 mg volanesorsenu v 1,5 ml roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## **3. LIEKOVÁ FORMA**

Injekčný roztok (injekcia).

Číry, bezfarebný až nažltlý roztok s približnou hodnotou pH=8 a osmolaritou 363-485 mOsm/kg.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikácie**

Waylivra je indikovaná u dospelých pacientov s geneticky potvrdeným syndrómom chylomikronémie (familiar chylomicronemia syndrome – FCS) na diéte a s vysokým rizikom pankreatitídy, u ktorých nebola odpoveď na kombináciu diéty a liečby na zníženie triglyceridov dostatočná.

### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

#### Dávkovanie

Liečbu by mal iniciovať a na jej priebeh dohliadať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s FCS. Pred zahájením liečby liekom Waylivra je potrebné vylúčiť alebo príslušne riešiť sekundárne príčiny hypertriglyceridémie (napr. neliečený diabetes, hypotyreoidizmus).

Odporúčaná úvodná dávka je 285 mg v 1,5 ml podaná subkutánne vo forme injekcie raz týždenne po dobu 3 mesiacov. Po uplynutí 3 mesiacov je potrebné frekvenciu dávkovania znížiť na 285 mg každé 2 týždne.

Liečbu je však potrebné ukončiť u pacientov s poklesom hladiny triglyceridov v sére <25 % alebo u pacientov, u ktorých ani po 3 mesiacoch podávania dávky 285 mg volanesorsenu raz týždenne hladina triglyceridov v sére neklesla pod 22,6 mmol/l.

Po 6 mesiacoch liečby s volanesorsenom je potrebné zvážiť zvýšenie frekvencie dávkovania volanesorsenu na dávku 285 mg raz týždenne, ak odpoveď, v zmysle poklesu hladiny triglyceridov v sére podľa posúdenia ošetrojúceho odborného lekára, nebola dostatočná a pod podmienkou, že počet krvných doštičiek je v normálnom rozsahu. U pacientov je potrebné ďalšie titrovanie dávky nadol na 285 mg každé 2 týždne, ak vyššia dávka 285 mg raz týždenne nezabezpečuje výrazný dodatočný pokles triglyceridov po 9 mesiacoch.

Pacienti majú byť poučení, aby si injekciu podali vždy v rovnaký deň v týždni podľa lekársky stanovenej frekvencie podávania.

Ak pacient vynechá dávku a uvedomí si to do 48 hodín, musí byť usmernený tak, aby si čo najskôr podal vynechanú dávku. Ak si to neuvedomí do 48 hodín, musí vynechanú dávku preskočiť a ďalšiu injekciu podať až v nasledujúcom plánovanom termíne.

#### *Monitorovanie krvných doštičiek a úprava dávkovania*

Pred začiatkom liečby sa má stanoviť počet krvných doštičiek. Ak je počet krvných doštičiek nižší ako  $140 \times 10^9/l$ , je potrebné vykonať ďalšie meranie približne o týždeň neskôr a opäť vyhodnotiť výsledok. Ak počet krvných doštičiek zostáva nižší ako  $140 \times 10^9/l$  aj po druhom meraní, Waylivra sa nesmie začať podávať (pozri časť 4.3).

Po zahájení liečby by sa pacientom mali monitorovať hladiny krvných doštičiek najmenej každé dva týždne v závislosti od hladiny krvných doštičiek.

Liečba a monitorovanie by sa mali upraviť podľa laboratórnych hodnôt v súlade s tabuľkou 1.

U každej vynechanej alebo prerušenej pacientovej dávky kvôli ťažkej trombocytopénii je treba starostlivo zvážiť prínosy a riziká návratu k liečbe len čo sa počet trombocytov raz upraví na  $\geq 100 \times 10^9/l$ . U pacientov s prerušenou liečbou by sa mal pred pokračovaním v liečbe konzultovať hematológ.

**Tabuľka 1. Odporúčania k monitorovaniu a liečbe Waylivrou**

| Počet krvných doštičiek<br>( $\times 10^9/l$ ) | Dávka<br>(285 mg v injekčnej striekačke)                                                                                         | Frekvencia<br>monitorovania |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Normálne ( $\geq 140$ )                        | Úvodná dávka: týždenne<br>Po 3 mesiacoch: každé 2 týždne                                                                         | Každé 2 týždne              |
| 100 až 139                                     | Každé 2 týždne                                                                                                                   | Týždenne                    |
| 75 až 99                                       | Prestávka v liečbe na $\geq 4$ týždne a pokračovanie liečby, ak<br>hladina krvných doštičiek stúpila na $\geq 100 \times 10^9/l$ | Týždenne                    |
| 50 až 74 <sup>a</sup>                          | Prestávka v liečbe na $\geq 4$ týždne a pokračovanie liečby, ak<br>hladina krvných doštičiek stúpila na $\geq 100 \times 10^9/l$ | Každé 2-3 dni               |
| Menej ako 50 <sup>a, b</sup>                   | Ukončiť liečbu,<br>Odporúčanie podania glukokortikoidov                                                                          | Denne                       |

<sup>a</sup> Odporúčania týkajúce sa antiagregačných prípravkov/nesteroidných protizápalových liekov (NSAID)/antikoagulancií nájdete v časti 4.4.

<sup>b</sup> Pre zváženie pomeru prínosu a rizika prípadnej ďalšej liečby volanesorsenom je potrebná konzultácia s hematológom.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Starší ľudia*

U starších pacientov nie je potrebná úprava úvodnej dávky. Existujú obmedzené klinické údaje pre pacientov vo veku 65 a viac rokov (pozri časti 5.1 a 5.2).

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebné upravovať úvodné dávkovanie. Bezpečnosť a účinnosť u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek nebola stanovená a títo pacienti by mali byť pozorne sledovaní.

##### *Porucha funkcie pečene*

Tento liek nebol skúmaný u pacientov s poruchou funkcie pečene. Tento liek nie je metabolizovaný prostredníctvom enzýmového systému cytochrómu P450 v pečeni, a preto nie je pravdepodobné, že by bola potrebná úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť tohto lieku u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola doposiaľ stanovená. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Tento liek je určený len pre subkutánnu aplikáciu. Nemá sa podávať vo forme intramuskulárnej alebo intravenózne injekcie.

Každá naplnená injekčná striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Waylivra sa musí pred podaním vizuálne skontrolovať. Roztok musí byť číry a bezfarebný až nažltlý. Ak je roztok zakalený alebo obsahuje viditeľné čiastočky, obsah sa nesmie podať a liek sa musí vrátiť do lekárne.

Prvá injekcia, ktorú si podá pacient alebo ošetrovateľ, sa musí vykonať pod vedením primerane kvalifikovaného zdravotníckeho personálu. Pacienti a/alebo ošetrovatelia majú byť vyškolení v podávaní tohto lieku v súlade s písomnou informáciou pre používateľa.

Naplnenú injekčnú striekačku pred podaním injekcie nechajte ohriať na izbovú teplotu. Z chladničky (2 ° až 8 ° C) by sa mala vybrať najneskôr 30 minút pred použitím. Nemali by sa používať iné metódy ohrievania. Bežne je viditeľná veľká vzduchová bublina. Nemá sa vyvíjať snaha o odstránenie tejto vzduchovej bubliny.

Je dôležité strieďať miesta vpichu injekcie. Medzi miesta vpichu injekcie patrí brucho, oblasť hornej časti stehna alebo vonkajšia časť horného ramena. Pri injekcii do hornej časti ramena injekciu musí podať iná osoba. Treba sa vyhnúť podaniu injekcie v mieste obvodu pásu a iných miest, kde odev môže spôsobiť otlak alebo oder. Tento liek sa nesmie injikovať do tetovania, znamienok, materských znamienok, modrín, vyrážok alebo oblastí, kde je koža jemná, červená, tvrdá, pomliaždená, poškodená, popálená alebo zapálená.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Chronická alebo nevysvetliteľná trombocytopénia. Liečba sa nemá začať u pacientov s trombocytopéniou (počet krvných doštičiek  $<140 \times 10^9/l$ ).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Trombocytopénia

Waylivra sa veľmi často spája so znížením počtu krvných doštičiek u pacientov s FCS, čo môže viesť k trombocytopénii (pozri časť 4.8). Pacienti s nižšou telesnou hmotnosťou (menej ako 70 kg) môžu byť počas liečby týmto liekom viac náchylní na trombocytopéniu. Počas liečby týmto liekom je u pacientov s FCS dôležité pozorné sledovanie trombocytopénie (pozri časť 4.2). Odporúčania na úpravu frekvencie monitorovania a dávkovania sú špecifikované v tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

Pri hladinách krvných doštičiek  $< 75 \times 10^9/l$  sa musí zvážiť prerušenie liečby antiagregačnými prípravkami/NSAID/antikoagulanciami. Liečba s týmito liekmi sa musí prerušiť pri hladinách krvných doštičiek  $< 50 \times 10^9/l$  (pozri časť 4.5).

Pacientov treba poučiť, aby okamžite hlásili svojmu lekárovi, ak sa objavia príznaky krvácania, ktoré môžu zahŕňať petéchie, spontánne podliatiny, subkonjunktiválne krvácanie alebo iné neobvyklé krvácanie (vrátane krvácania z nosa, krvácania z ďasien, do stolice alebo neobvykle ťažkého menštruačného krvácania), stuhnutosť krku, atypická ťažká bolesť hlavy alebo akékoľvek dlhodobé krvácanie.

#### Hladiny LDL-C

Pri liečbe Waylivrou sa hladiny LDL-C môžu zvyšovať, ale zvyčajne zostanú v normálnom rozmedzí.

#### Obličková toxicita

Renálna toxicita bola pozorovaná po podaní volanesorsenu a iných subkutánne a intravenózne aplikovaných antisense oligonukleotidov. Sledovanie výskytu nefrotoxicity prostredníctvom prúžkových testov z moču sa odporúča štvrtročne. V prípade pozitívneho výsledku je potrebné vykonať rozsiahlejšie hodnotenie funkcie obličiek, vrátane sérového kreatinínu a 24-hodinového zberu na kvantifikáciu proteinúrie a hodnotenie klírensu kreatinínu. Liečbu je potrebné ukončiť, ak došlo k proteinúrii  $\geq 500$  mg/24 hodín alebo ak došlo k zvýšeniu kreatinínu v sére  $\geq 0,3$  mg/dl (26,5  $\mu$ mol/l), ktoré je  $>$  horný limit normálu, alebo ak klírens kreatinínu odhadovaný podľa rovnice CKD-EPI dosahuje  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Liečbu je potrebné ukončiť aj v prípade výskytu akýchkoľvek klinických prejavov alebo príznakov poruchy funkcie obličiek, ktoré čakajú na potvrdzujúce hodnotenie.

#### Hepatotoxicita

Zvýšenie pečevných enzýmov bolo pozorované po podaní iných subkutánne a intravenózne aplikovaných antisense oligonukleotidov. Sledovanie výskytu hepatotoxicity prostredníctvom pečevných enzýmov a bilirubínu v sére sa odporúča štvrtročne. Liečbu je potrebné ukončiť, ak došlo k zvýšeniu hladiny ALT alebo AST  $> 8$ -násobok horného limitu normálu alebo k zvýšeniu  $> 5$ -násobok horného limitu normálu, ktoré pretrvávajú  $\geq 2$  týždne alebo menšie zvýšenia hladiny ALT alebo AST, ktoré súvisia s hladinou celkového bilirubínu  $> 2$ -násobok horného limitu normálu alebo INR  $> 1,5$ . Liečbu je potrebné ukončiť aj v prípade výskytu akýchkoľvek klinických prejavov alebo príznakov poruchy funkcie pečene alebo hepatitídy.

#### Imunogenita a zápal

S prítomnosťou protilátok na liek sa nespája žiadny dôkaz úpravy bezpečnostného profilu ani žiadna klinická odpoveď. Ak sa očakáva tvorba protilátok proti lieku s klinicky významným účinkom, kontaktujte držiteľa rozhodnutia o registrácii a poraďte sa s ním o testovaní protilátok.

Sledovanie zápalu je potrebné hodnotiť prostredníctvom štvrtročného hodnotenia sedimentácie erytrocytov (ESR).

#### Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku 285 mg, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Neočakávajú sa klinicky významné farmakokinetické interakcie medzi volanesorsenom a substrátmi, induktormi alebo inhibítormi enzýmov cytochrómu P450 (CYP) a transportérmi liekov. Nie je známe, či zníženie hladiny triglyceridov volanesorsenom a potenciálne nasledujúce zníženie zápalu vedie k normalizácii expresie enzýmu CYP.

V klinických štúdiách sa tento liek používal v kombinácii s fibrátmi a rybacími olejmi bez toho, aby sa to prejavilo na farmakodynamike alebo farmakokinetike tohto liečiva. Počas klinického programu neboli hlásené žiadne nežiaduce príhody, ktoré by súviseli s interakciami liekov, avšak tento záver sa zakladá len na obmedzených údajoch.

Účinok súbežného podávania tohto lieku s alkoholom alebo s liekmi, o ktorých je známe, že sú potenciálne hepatotoxické (napr. paracetamol), nie je známy. Ak sa objavia znaky a príznaky hepatotoxicity, liečba hepatotoxickým liekom sa musí prerušiť.

#### Antitrombotické činidlá a lieky, ktoré môžu znížiť počet krvných doštičiek

Nie je známe, či sa riziko krvácania zvyšuje súbežným používaním volanesorsenu a antitrombotických liekov alebo liekov, ktoré môžu znížiť počet krvných doštičiek alebo ovplyvniť funkciu krvných doštičiek.

Pri hladinách krvných doštičiek  $<75 \times 10^9/l$  sa musí zvážiť prerušenie antiagregačnej liečby/NSAID/antikoagulanciami a liečba s týmito liekmi sa má zastaviť pri hladinách krvných doštičiek  $<50 \times 10^9/l$  (pozri časť 4.4).

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití volanesorsenu u gravidných žien.

Pokusy na zvieratách nepreukázali priamy alebo nepriamy škodlivý účinok pokiaľ ide o reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie sa odporúča vyhnúť sa užívaniu tohto lieku počas tehotenstva.

#### Dojčenie

V predklinických štúdiách boli u laktujúcich myší hladiny volanesorsenu v mlieku veľmi nízke. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie veľmi nízkych množstiev volanesorsenu v mlieku (pozri časť 5.3). Vzhľadom na slabú perorálnu biologickú dostupnosť tohto lieku sa nepovažuje za pravdepodobné, že by tieto nízke koncentrácie mlieka mali za následok systémovú expozíciu v dôsledku kojenia.

Nie je známe, či sa volanesorsen alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka.

Nemôže sa vylúčiť riziko pre novorodenca.

Musí sa prijať rozhodnutie, či má matka prerušiť dojčenie alebo prerušiť/zdržať sa liečby, pričom sa berie do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

#### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinku tohto lieku na ľudskú fertilitu. Volanesorsen nemal žiadny vplyv na plodnosť myší.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Volanesorsen nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrnný bezpečnostný profil

V klinických štúdiách u pacientov s FCS boli počas liečby najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami: znížený počet krvných doštičiek vyskytujúci sa u 29 %, trombocytopénia vyskytujúca sa u 21 % (pozri časť 4.4) a reakcie v mieste vpichu vyskytujúce sa u 82 % pacientov počas kľúčových štúdií.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce účinky zo štúdií fázy 3 u pacientov s FCS, ktorým sa subkutánne podával volanesorsen.

Frekvencia nežiaducich reakcií je definovaná pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencie výskytu sú nežiaduce reakcie usporiadané do poradia podľa klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 2: Súhrn nežiaducich účinkov v klinických štúdiách u pacientov s FCS (N=87)**

| <b>Trieda orgánových systémov</b>               | <b>Veľmi časté</b> | <b>Časté</b>                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy krvi a lymfatického systému             | Trombocytopénia    | Leukopénia<br>Lymfopénia<br>Eozinofília<br>Imúnna trombocytopenická purpura<br>Spontánny hematóm                                                                                                    |
| Poruchy imunitného systému                      |                    | Imunizačná reakcia<br>Precitlivelosť<br>Reakcia podobná sérovej chorobe                                                                                                                             |
| Poruchy metabolizmu a výživy                    |                    | Diabetes mellitus                                                                                                                                                                                   |
| Psychické poruchy                               |                    | Nespavosť                                                                                                                                                                                           |
| Poruchy nervového systému                       | Bolesť hlavy       | Synkopa<br>Hypoestézia<br>Presynkopa<br>Retinálna migréna<br>Závrat<br>Tremor                                                                                                                       |
| Poruchy oka                                     |                    | Konjunktiválna hemorágia<br>Rozmazané videnie                                                                                                                                                       |
| Poruchy ciev                                    |                    | Hypertenzia<br>Hemorágia<br>Hematóm<br>Nával horúčavy                                                                                                                                               |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína |                    | Dyspnoe<br>Faryngeálny edém<br>Ťažkosti s dýchaním<br>Epistaxia<br>Kašeľ<br>Kongescia nosa                                                                                                          |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu             |                    | Nevoľnosť<br>Diarea<br>Vracanie<br>Abdominálna distenzia<br>Bolesť brucha<br>Sucho v ústach<br>Gingiválne krvácanie<br>Krvácanie z úst<br>Zväčšenie príušnej žľazy<br>Dyspepsia<br>Gingiválny opuch |

| <b>Trieda orgánových systémov</b>                          | <b>Veľmi časté</b>                                                                                                                                                                                                    | <b>Časté</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy kože a podkožného tkaniva                          |                                                                                                                                                                                                                       | Erytém<br>Pruritus<br>Vyrážka<br>Urtikária<br>Hyperhidróza<br>Petéchie<br>Ekchymóza<br>Nočné potenie<br>Vezikuly<br>Hypertrofia kože<br>Opuch tváre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | Bolesť svalov                                                                                                                                                                                                         | Bolesť kĺbov<br>Bolesť v končatinách<br>Artritída<br>Muskuloskeletová bolesť<br>Bolesť chrbta<br>Bolesť krku<br>Bolesť v čelusti<br>Svalový spazmus<br>Stuhnutosť kĺbov<br>Myozitída<br>Periférna artritída                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Poruchy obličiek a močových ciest                          |                                                                                                                                                                                                                       | Hematúria<br>Proteinúria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania                 | Erytém v mieste vpichu<br>Bolesť miesta vpichu<br>Opuch miesta vpichu<br>Sfarbenie miesta vpichu<br>Stvrdnutie miesta vpichu<br>Pruritus miesta vpichu<br>Podliatina v mieste vpichu<br>Zimnica<br>Edém miesta vpichu | Hematóm v mieste vpichu<br>Asténia<br>Únava<br>Reakcia v mieste vpichu<br>Pyrexia<br>Hypoestézia miesta vpichu<br>Krvácanie miesta vpichu<br>Teplo v mieste vpichu<br>Sucho v mieste vpichu<br>Zblednutie miesta vpichu<br>Urtikária v mieste vpichu<br>Vezikuly v mieste vpichu<br>Celkový pocit nepohodlia<br>Pocit tepla<br>Choroba podobná chrípke<br>Diskomfort v mieste vpichu<br>Zápal miesta vpichu<br>Zdureníe miesta vpichu<br>Edém<br>Bolesť<br>Parestézia miesta vpichu<br>Chrasta v mieste vpichu<br>Pľuzgier v mieste vpichu<br>Vyrážka v mieste vpichu<br>Nekardiálna bolesť na hrudi<br>Krvácanie cievy v mieste vpichu |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia                           | Znížený počet krvných doštičiek                                                                                                                                                                                       | Hemoglobín znížený<br>Počet bielych krviniek znížený                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

| <b>Trieda orgánových systémov</b>              | <b>Veľmi časté</b> | <b>Časté</b>                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                |                    | Kreatinín v krvi zvýšený<br>Močovina v krvi zvýšená<br>Obličkový klírens kreatinínu znížený<br>Hladiny pečeňových enzýmov zvýšené<br>Medzinárodný normalizovaný pomer (INR) zvýšený<br>Transaminázy zvýšené |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu |                    | Kontúzia                                                                                                                                                                                                    |

### Popis vybraných nežiaducich účinkov

#### Trombocytopénia

V kľúčovej štúdii fázy 3 u pacientov s FCS (štúdia APPROACH) sa potvrdilo zníženie počtu krvných doštičiek pod normálnu hladinu ( $140 \times 10^9/l$ ) u 75 % pacientov s FCS liečených s volanesorsenom a 24 % pacientov užívajúcich placebo; potvrdilo sa zníženie pod  $100 \times 10^9/l$  u 47 % pacientov liečených volanesorsenom v porovnaní s pacientmi bez placeba. V štúdii APPROACH 5 pacientov, ktorí prerušili liečbu kvôli hladinám krvných doštičiek, zahŕňali 2 pacientov s počtom krvných doštičiek  $<25 \times 10^9/l$  a 3 s počtom krvných doštičiek medzi  $50 \times 10^9/l$  a  $75 \times 10^9/l$ . Tiež bolo v tejto štúdii hlásené, že znížený počet krvných doštičiek bol hlásený u 11 (33 %) pacientov oproti 1 (3 %) a trombocytopénia bola hlásená u 4 (12 %) pacientov oproti žiadnemu u účastníkov liečených volanesorsenom v porovnaní s placebom, v uvedenom poradí.

V otvorenom rozšírení (CS7) sa potvrdené zníženie počtu krvných doštičiek pod normálnu hodnotu ( $140 \times 10^9/l$ ) pozorovalo celkovo u 52 (79 %) pacientov vrátane 37 (74 %) pacientov v skupine bez predchádzajúcej liečby. Potvrdené zníženie pod hodnotu  $100 \times 10^9/l$  sa pozorovalo celkovo u 33 (50 %) pacientov vrátane 24 (48 %) pacientov bez predchádzajúcej liečby. V otvorenom rozšírení 11 pacientov liečbu prerušilo z dôvodu udalostí súvisiacich s trombocytopéniou a krvnými doštičkami. Žiadny z týchto pacientov nemal nijaké závažné krvácavé príhody a všetci sa regenerovali na normálny počet krvných doštičiek po vysadení lieku u všetkých pacientov a pri podávaní glukokortikoidov pacientom, u ktorých to bolo medicínsky indikované. V tejto otvorenej rozšírenej štúdii bol znížený počet krvných doštičiek hlásený u 16 (24 %) a trombocytopénia bola hlásená u 14 (21 %) pacientov.

Pokiaľ ide o združené údaje zo štúdie APPROACH a štúdie CS7, znížený počet krvných doštičiek bol hlásený u 25 (29 %) pacientov a trombocytopénia bola hlásená u 18 (21 %) pacientov.

#### Imunogenita

V klinických štúdiách fázy 3 (CS16 a APPROACH) 16 % a 33 % pacientov liečených volanesorsenom malo počas 6-mesačnej a 12-mesačnej liečby pozitívne testy na protilátky proti volanesorsenu. Prítomnosť protilátok proti lieku nebola spojená so žiadnymi dôkazmi o zmenenom bezpečnostnom profile alebo klinickej odpovedi, avšak toto pozorovanie je založené na obmedzených dlhodobých údajoch (pozri časť 4.4).

#### Reakcie v mieste vpichu injekcie

Reakcie v mieste vpichu, ktoré boli definované ako akákoľvek lokálna kožná reakcia v mieste vpichu pretrvávajúca dlhšie ako 2 dni, sa vyskytli u 79 % pacientov liečených volanesorsenom v priebehu štúdie APPROACH a u 81 % pacientov v priebehu jej otvoreného rozšírenia (CS7). Reakcie v mieste vpichu sa v oboch štúdiách vyskytli u 80 % pacientov liečených volanesorsenom. Tieto lokálne

reakcie boli väčšinou mierne a typicky pozostávali z jedného alebo viacerých príznakov ako: erytém, bolesť, svrbenie alebo lokálne opuchnutie. Reakcie v mieste vpichu sa nevyskytli pri všetkých injekciách a vyžiadali si prerušenie liečby u 1 pacienta v štúdiu APPROACH a u 1 pacienta v otvorenom predĺžení (CS7).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

Neexistujú žiadne klinické skúsenosti s predávkovaním tohto lieku. V prípade predávkovania je potrebné starostlivo sledovať pacientov a podľa potreby poskytovať podpornú starostlivosť. Predpokladá sa, že príznaky predávkovania budú obmedzené na konštitučné symptómy a reakcie v mieste vpichu.

Je nepravdepodobné, že by hemodialýza bola prospešná, nakoľko volanesorsen sa rýchlo distribuuje do buniek.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: látky upravujúce lipidy, iné látky upravujúce lipidy, ATC kód: C10AX18

#### Mechanizmus účinku

Volanesorsen je antisense oligonukleotid zameraný na inhibíciu tvorby apoC-III, proteínu, ktorý je rozpoznávaný ako proteín regulujúci ako metabolizmus triglyceridov, tak aj pečenný klírens chylomikrónov a iných lipoproteínov bohatých na triglyceridy. Selektívna väzba volanesorsenu na apoC-III mediátor ribonukleovej kyseliny (mRNA) v 3'netranslatovanej oblasti v bázeickej pozícii 489-508 spôsobuje degradáciu mRNA. Táto väzba zabraňuje translácii proteínu apoC-III, čím sa odstráni inhibítor klírensu triglyceridov a umožní sa metabolizmus prostredníctvom LPL-nezávislej dráhy.

#### Farmakodynamické účinky

##### *Účinky Waylivry na lipidové parametre*

V štúdiu APPROACH klinická štúdia fázy 3 u pacientov s FCS, Waylivra znížila hladiny triglyceridov nalačno, celkového cholesterolu, non-HDL cholesterolu, hladiny apoC-III, apoB-48 a triglyceridov chylomikrónu a zvýšil hladiny LDL-C, HDL-C a apoB (pozri Tabuľku 3).

**Tabuľka 3: Priemerná východisková a percentuálna zmena parametrov lipidov od východiskového stavu do tretieho mesiaca**

| Lipidový parameter (g/l pre apoC-III, apoB, apoB-48, mmol/l pre cholesterol, triglyceridy) | Placebo (N=33)    |         | Volanesorsen 285 mg (N=33) |         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------|----------------------------|---------|
|                                                                                            | Východiskový stav | % zmena | Východiskový stav          | % zmena |
| Triglyceridy                                                                               | 24,3              | +24 %   | 25,6                       | -72 %   |
| Celkový cholesterol                                                                        | 7,3               | +13 %   | 7,6                        | -39 %   |
| LDL-C                                                                                      | 0,72              | +7 %    | 0,73                       | +139 %  |
| HDL-C                                                                                      | 0,43              | +5 %    | 0,44                       | +45 %   |

|                           |      |       |      |       |
|---------------------------|------|-------|------|-------|
| Non-HDL-C                 | 6,9  | +14 % | 7,1  | -45 % |
| ApoC-III                  | 0,29 | +6 %  | 0,31 | -84 % |
| ApoB                      | 0,69 | +2 %  | 0,65 | +20 % |
| ApoB-48                   | 0,09 | +16 % | 0,11 | -75 % |
| Triglyceridy chylomikrónu | 20   | +38 % | 22   | -77 % |

### *Kardiálna elektrofyziológia*

Pri koncentrácii lieku 4,1-násobku maximálnych plazmatických koncentrácií lieku ( $C_{max}$ ) maximálnej odporúčanej dávky (285 mg subkutánnej injekcie), volanesorsen nepredĺžil korigovaný interval QT (QTc) na srdcovú frekvenciu.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### *Štúdia APPROACH u pacientov s FCS*

Štúdia APPROACH je randomizovaná, dvojito zaslepená placebom kontrolovaná 52-týždňová multicentrická klinická štúdia u 66 pacientov s FCS, hodnotiaca 285 mg volanesorsenu podaného ako subkutánna injekcia (33 pacientov liečených volanesorsenom, 33 s placebom). Hlavné kritériá zaradenia boli: diagnóza FCS (hyperlipoproteinémia typu 1) v kombinácii s anamnézou chylomikronémie preukázanej dokumentáciou chylózneho séra alebo dokumentáciou merania TG nalačno  $\geq 880$  mg/dl.

Diagnóza FCS s požadovanou dokumentáciou aspoň jednej z nasledujúcich:

- a) potvrdený homozygot, zmes heterozygotov alebo dvojité heterozygot pre známe stratové funkcie mutácií v génoch spôsobujúcich typ 1 (ako je LPL, APOC2, GPIHBP1 alebo LMF1),
- b) aktivita LPL v postheparínovej plazme  $\leq 20$  % normálnej hodnoty.

Pacienti užívajúci liek Glybera v období 2 rokov pred skrúingom boli vylúčení zo štúdie.

Devätnásť z 33 pacientov vo volanesorsenovej skupine absolvovalo 12-mesačnú štúdiu liečbu.

Trinásiť z týchto pacientov mali počas štúdie upravenú dávku/prestávku. Z týchto 13 pacientov 5 mali prestávku v dávkovaní, 5 mali upravenú dávku a 3 mali pozastavenú aj upravenú dávku.

Priemerný vek bol 46 rokov (rozpätie 20-75 rokov, 5 pacienti  $\geq 65$  rokov); 45 % boli muži; 80 % belosi, 17 % ázijskej rasy a 3 % boli inej rasy. Priemerný index telesnej hmotnosti bol 25 kg/m<sup>2</sup>. Anamnéza preukázanej akútnej pankreatitídy bola hlásená u 76 % pacientov a anamnéza diabetu u 15 % pacientov; 21 % pacientov malo zaznamenanú anamnézu lipémie retinalis a 23 % pacientov malo zaznamenanú anamnézu erupčných xantómov. Stredný vek pri diagnostike bol 27 rokov, u 23 % sa preukázalo, že nemajú známu genetickú mutáciu FCS.

Pri zaradení do štúdie, 55 % pacientov absolvovalo terapiu zníženia hladiny lipidov (48 % bolo na fibrátoch, 29 % na rybích olejoch, 20 % na inhibítora HMG-CoA reductázy), 27 % na liekoch proti bolesti, 20 % na inhibítora agregácie krvných doštičiek a 14 % užívalo výživové doplnky. Súčasne prebiehajúce terapie zamerané na zníženie hladiny lipidov zostali počas celej štúdie konzistentné. V priebehu 4 týždňov pred skrúingom alebo počas štúdie pacienti nesmeli dostávať aferézu plazmy; 11 % pacientov predtým dostalo génovú terapiu nedostatku lipoproteínovej lipázy (t. j. alipogén tiparvovec); bolo to v priemere 8 rokov pred začiatkom tejto štúdie. Po 6-týždňovej dobe trvania diéty bola priemerná hladina triglyceridov nalačno na začiatku 2 209 mg/dl (25,0 mmol/l). Dodržiavanie diéty a obmedzenie alkoholu bolo v priebehu štúdie podporované pravidelnými poradenskými stretnutiami.

Waylivra viedla k štatisticky významnému zníženiu hladín triglyceridov v porovnaní s placebom pri primárnej cieľovej hodnote účinnosti, ktorá bola definovaná ako percentuálna zmena v porovnaní východiskového stavu s 3. mesiacom triglyceridov nalačno, okrem zníženia výskytu pankreatitídy počas 52-týždňového liečebného obdobia v následnej analýze (Tabuľka 4).

Pri primárnej cieľovej hodnote účinnosti bol rozdiel medzi liečebným postupom volanesorsenom a placebom v percentách zmeny priemerného triglyceridu nalačno, a to: -94 % (95 % CI: -122 %, -67 %;

$p < 0,0001$ ), s poklesom o -77 % oproti východiskovej hodnote (95 % CI: -97, -56) u pacientov užívajúcich volanesorsen a zvýšenie o 18 % oproti východiskovej hodnote (95 % CI: -4, 39) u pacientov, ktorí dostávali placebo (Tabuľka 4).

**Tabuľka4: Priemerná zmena z východiskovej hodnoty u triglyceridov nalačno vo fáze 3 placebom kontrolovanej štúdie u pacientov s FCS v mesiaci 3 (APPROACH)**

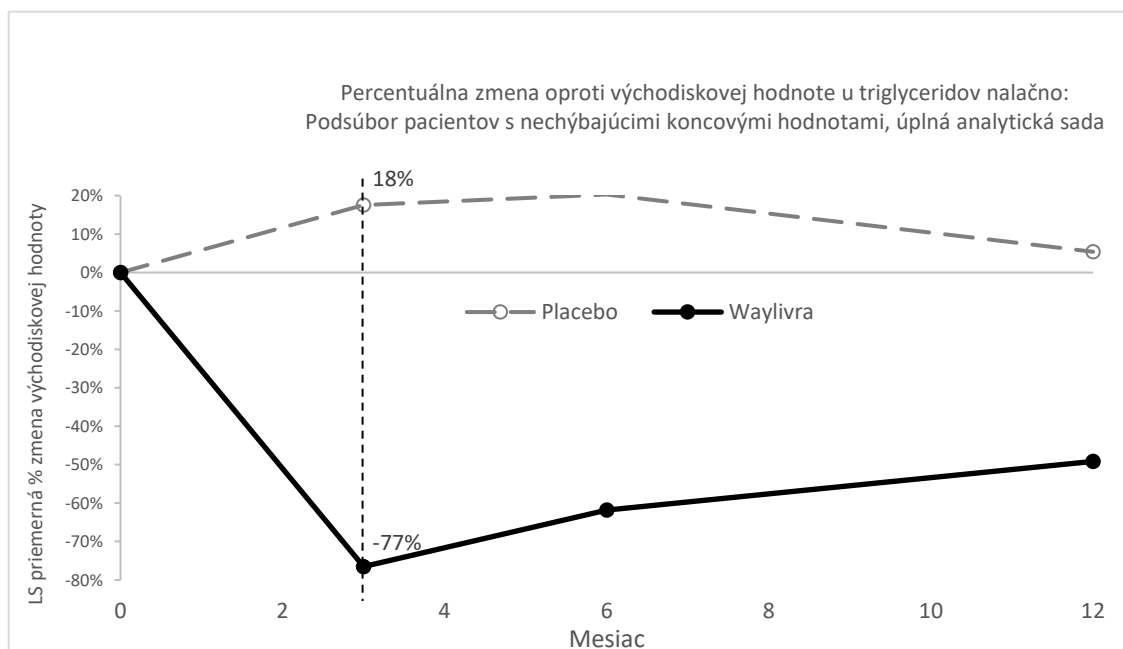
|                                                                       | Placebo<br>(N=33)                            | Volanesorsen 285 mg<br>(N=33)                              | Relatívny rozdiel v<br>zmene vs placebo                    |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Stredná zmena<br>percenta (95 % CI)                                   | +18 % (-4, 39)                               | -77 % (-97, -56)                                           | -94 %* (-122, -67)                                         |
| Priemerná<br>absolútna zmena<br>LS (95 % CI)<br>mg/dl alebo<br>mmol/l | +92 (-301, +486) mg/dl<br>+1 (-3, +5) mmol/l | -1 712 (-2 094, -<br>1 330) mg/dl<br>-19 (-24, -15) mmol/l | -1 804 (-2 306, -<br>1 302) mg/dl<br>-20 (-26, -15) mmol/l |

\*hodnota  $p < 0,0001$  (primárny koncový ukazovateľ účinnosti)

Rozdiel = LS stredný priemer [volanesorsen % zmena - placebo % zmena] (model ANCOVA)

Nástup zníženia bol rýchly s odstupom od placeba pozorovaným takmer 4 týždne a maximálna odpoveď pozorovaná po 12 týždňoch s klinicky a štatisticky významnou redukciou triglyceridov v priebehu 52 týždňov (Obrázok 1). Stredná zmena percenta triglyceridov nalačno bola významne rozdielna medzi ramenami s volanesorsenom a placebom po 3, 6 a 12 mesiacoch; rameno s volanesorsenom zahŕňalo pacientov, ktorí celkom nedokončili dávkovanie, ale ktorí sa vrátili pre hodnotenia počas 52-týždňovej štúdie. Neexistujú žiadne významné rozdiely v účinku liečby naprieč stratifikačnými faktormi prítomnosti alebo neprítomnosti súbežných omega-3 mastných kyselín alebo fibrátov.

**Obrázok 1: Stredná percentuálna zmena hladiny triglyceridov nalačno v štúdiu fázy 3 u pacientov s FCS (APPROACH)**



LS znamená priemernú percentuálnu zmenu triglyceridov nalačno na základe pozorovaných údajov oproti východiskovej hodnote.

Rozdiel = stredný priemer [volanesorsen % zmena - placebo % zmena] (model ANCOVA)

p-hodnota modelu ANCOVA <0,0001 v 3. mesiaci (primárny cieľový ukazovateľ účinnosti), 6. mesiaci a 12. mesiaci

Ďalšie výsledky účinnosti pre zmeny triglyceridov sú uvedené v tabuľke 5. Väčšina pacientov, ktorí dostávali liek volanesorsen, zaznamenala klinicky významné zníženie triglyceridov.

**Tabuľka 5: Ďalšie výsledky pre zmeny triglyceridov v štúdiu APPROACH (primárny koncový ukazovateľ v 3. mesiaci)**

| Výskyt v 3. mesiaci <sup>a</sup>                                                        | Placebo<br>(N=31) | Volanesorsen 285 mg<br>(N=30) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------|
| Percento pacientov <sup>b</sup> s triglyceridom plazmy nalačno <750 mg/dl (8,5 mmol/l)* | 10 %              | 77 %                          |
| Percento pacientov <sup>c</sup> s $\geq 40$ % znížením triglyceridov nalačno**          | 9 %               | 88 %                          |

<sup>a</sup> Koncový bod 3. mesiaca bol definovaný ako priemer hodnôt nalačno v 12. týždni (78. dni) a 13. týždni (85. dni). Ak jedna návšteva chýbala, druhá návšteva bola použitá ako koncový bod.

<sup>b</sup> Menovateľom percentuálneho výpočtu bol celkový počet pacientov v systéme FAS s triglyceridom nalačno na začiatku dávky  $\geq 750$  mg/dl (alebo 8,5 mmol/l) v každej liečebnej skupine.

<sup>c</sup> Menovateľom percentuálneho výpočtu bol celkový počet pacientov v každej liečebnej skupine.

\* Hodnota  $p = 0,0001$

\*\*Hodnota  $p < 0,0001$

Hodnoty  $P$  z logistického regresného modelu s liečbou, prítomnosťou pankreatitídy a prítomnosťou súbežných omega-3 mastných kyselín a/alebo fibrátov ako faktorov a logaritmicke transformované základné triglyceridy nalačno ako kovariát.

V štúdiu APPROACH bola numerická incidencia pankreatitídy u pacientov liečených volanesorsenom nižšia v porovnaní s placebom (3 pacienti 4 udalosti v skupine 33 pacientov s placebom v porovnaní s 1 pacientom 1 udalosťou v skupine 33 pacientov s volanesorsenom).

Analýza pacientov s príhodami recidivujúcej pankreatitídy v anamnéze ( $\geq 2$  prípady v priebehu 5 rokov pred 1. dňom štúdie) ukázala významné zníženie záchvatov pankreatitídy u pacientov liečených volanesorsenom v porovnaní s pacientmi liečenými placebom ( $p = 0,0242$ ). Vo volanesorsenovej skupine pacientov zo 7 pacientov, u ktorých sa v predchádzajúcich 5 rokoch vyskytlo 24 atakov pankreatitídy, sa u žiadneho pacienta nedostavil počas 52 týždňov trvajúceho liečebného obdobia žiaden atak pankreatitídy. V placebovej skupine pacientov, zo 4 pacientov, u ktorých sa v predchádzajúcich 5 rokoch vyskytlo 17 atakov pankreatitídy, 3 pacienti podstúpili 4 ataky pankreatitídy počas 52-týždňového liečebného obdobia.

#### *Otvorená rozšírená štúdia u pacientov s FCS*

CS7 je multicentrická, otvorená rozšírená štúdia fázy 3 určená na hodnotenie bezpečnosti a účinnosti dávkovania a rozšíreného dávkovania volanesorsenu u pacientov s FCS. Všetci zapísaní pacienti buď sa zúčastnili štúdie APPROACH, v štúdiu CS16, alebo boli noví pacienti s FCS a dokončili kvalifikačné hodnotenia predtým, ako dostávali liek volanesorsen 285 mg jedenkrát týždenne alebo znížili frekvenciu z dôvodov bezpečnosti alebo znášanlivosti v ich indexovej štúdiu. Celkovo bolo v tejto štúdiu liečených 68 pacientov vrátane 51 pacientov bez predchádzajúcej liečby, 14 pacientov, ktorí dostávali volanesorsen v štúdiu CS6, a 3 pacientov, ktorí dostávali volanesorsen v štúdiu CS16. Päťdesiat pacientov malo pozastavené dávky, 45 pacientom upravili dávkovanie a 41 pacientov malo pozastavené dávky, ako aj upravené dávkovanie.

Údaje zo štúdie CS7 sú uvedené v tabuľke 6. Percentuálna zmena hladiny TG nalačno z východiskového indexu štúdie na otvorený mesiac 3 u pacientov s APPROACH- a CS16- volanesorsenom bola -49,2 %, resp. -64,9 %. Percentuálna zmena hladiny TG od východiskového

indexu štúdie na otvorený mesiac 6, mesiac 12 a mesiac 24 u APPROACH-volanesorsenových pacientov bola -54,8 %, -35,1 % a 50,2 %, v uvedenom poradí.

**Tabuľka 6: Súhrn triglyceridov nalačno (priemerný (SD, SEM), mg/dl) počas štúdie CS7 (N=68)**

| Časový bod                        | Skupina bez predchádzajúcej liečby (otvorená štúdia baseline <sup>a</sup> , N=51) |                    |                                      | APPROACH-volanesorsen (index study baseline <sup>a</sup> , N=14) |                    |                                      | CS16-volanesorsen (index study baseline <sup>a</sup> , N=3) |                    |                                      |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------|
|                                   | n                                                                                 | Pozorovaná hodnota | % zmeny oproti východiskovej hodnote | n                                                                | Pozorovaná hodnota | % zmeny oproti východiskovej hodnote | n                                                           | Pozorovaná hodnota | % zmeny oproti východiskovej hodnote |
| Východisková hodnota <sup>a</sup> | 51                                                                                | 2341 (1193; 167)   | -                                    | 14                                                               | 2641 (1228; 328)   | -                                    | 3                                                           | 2288 (1524; 880)   | -                                    |
| 3. mesiac                         | 47                                                                                | 804 (564; 82)      | -59,8 (37,0; 5,4)                    | 14                                                               | 1266 (812; 217)    | -49,2 (34,8; 9,3)                    | 3                                                           | 855 (651; 376)     | -64,9 (9,1; 5,3)                     |
| 6. mesiac                         | 49                                                                                | 1032 (695; 99)     | -45,5 (42,9; 6,1)                    | 13                                                               | 1248 (927; 257)    | -54,8 (23,8; 6,6)                    | 3                                                           | 1215 (610; 352)    | -43,0 (19,7; 11,4)                   |
| 12. mesiac                        | 45                                                                                | 1332 (962; 143)    | -36,3 (44,2; 6,6)                    | 12                                                               | 1670 (1198; 346)   | -35,1 (45,6; 13,2)                   | 3                                                           | 1351 (929; 536)    | -41,6 (36,3; 21,0)                   |
| 15. mesiac                        | 34                                                                                | 1328 (976; 167)    | -35,6 (48,1; 8,2)                    | 10                                                               | 1886 (1219; 386)   | -26,5 (57,4; 18,1)                   | 2                                                           | 1422 (190; 135)    | 3,4 (23,3; 16,5)                     |
| 18. mesiac                        | 27                                                                                | 1367 (938; 181)    | -37,5 (45,6; 8,8)                    | 7                                                                | 1713 (1122; 424)   | -38,4 (32,2; 12,2)                   | 2                                                           | 1170 (843; 596)    | -24,0 (31,9; 22,6)                   |
| 24. mesiac                        | 21                                                                                | 1331 (873; 190)    | -40,5 (47,4; 10,3)                   | 5                                                                | 1826 (1743; 780)   | -50,2 (32,2; 14,4)                   | 2                                                           | 1198 (1177; 832)   | -26,3 (56,0; 39,6)                   |

<sup>a</sup> Východiskové hodnoty pre skupinu pacientov bez predchádzajúcej liečby boli prevzaté z otvorenej štúdie CS7 a východisková hodnota pre skupiny APPROACH-volanesorsen a CS16-volanesorsen bola prevzatá z príslušnej indexovej štúdie.

### Starší ľudia

Klinické štúdie zahŕňali 4 pacientov s FCS vo veku 65 rokov liečených s volanesorsenom v randomizovaných kontrolných štúdiách (štúdia fázy II CS2, 1 pacient; APPROACH 3 pacienti) a 6 pacientov vo veku 65 rokov a viac v otvorenej rozšírenej štúdii (CS7). Medzi týmito pacientmi a mladšími pacientmi neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti, avšak údaje o tejto subpopulácii sú obmedzené.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s volanesorsenom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie {v súlade so schváleným výskumným pediatrickým plánom (PIP) pre schválenú indikáciu} (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Po subkutánnej injekcii sa maximálne plazmatické koncentrácie volanesorsenu obvykle dosiahnu za 2 až 4 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť volanesorsenu po jednorazovom podkožnom podaní je približne 80 % (s najväčšou pravdepodobnosťou vyššia, pretože sa použila AUC od 0 do 24 hodín a polčas rozpadu volanesorsenu bol >2 týždne).

Po podaní dávky 285 mg jedenkrát týždenne u pacientov s FCS je odhadovaný geometrický priemer  $C_{max}$  v rovnovážnom stave (koeficientu variácie % geometrického priemeru) je 8,92 µg/ml (35 %),  $AUC_{0-168h}$  je 136 µg\*h/ml (38 %) a  $C_{trough}$  je 127 ng/ml (58 %) u pacientov, ktorí zostávajú negatívni na protilátky proti lieku. Alternatívny dávkovací režim 285 mg volanesorsenu každé dva týždne má za následok  $C_{trough,ss}$  približne 58,0 ng/ml s  $C_{max}$  a AUC podobnými v porovnaní s dávkovacím režimom raz týždenne.

### Distribúcia

Všetky hodnotené vzorky volanesorsenu boli po subkutánnom alebo intravenóznom podaní rýchlo a široko distribuované do tkanív. Odhadovaný distribučný objem v rovnovážnom stave ( $V_{ss}$ ) u pacientov s FCS je 330 l. Volanesorsen je vysoko viazaný na proteíny ľudskej plazmy (>98 %) a táto väzba nezávisí od koncentrácie.

*In vitro* štúdie ukazujú, že volanesorsen nie je substrátom alebo inhibítorom P-glykoproteínu (P-gp), proteín rezistencie voči rakovine prsníka (breast cancer resistance protein - BCRP), polypeptidov transportujúcich organické anióny (organic anion transporting polypeptides - OATP1B1, OATP1B3), pumpy na báze žľových solí (bile salt export pump - BSEP), transportérov organických katiónov (organic cation transporters - OCT1, OCT2) alebo transportérov organických katiónov (organic anion transporters - OAT1, OAT3).

### Biotransformácia

Volanesorsen nie je substrátom metabolizmu CYP a metabolizuje sa v tkanivách endonukleázami za vzniku kratších oligonukleotidov, ktoré sú potom substrátmi pre ďalší metabolizmus pomocou exonukleáz. Nezmenený volanesorsen je prevládajúca cirkulujúca zložka.

Štúdie *in vitro* naznačujú, že volanesorsen nie je inhibítorom CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 alebo CYP3A4 alebo induktorom CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4.

### Eliminácia

Eliminácia zahŕňa metabolizmus v tkanivách a vylučovanie močom. Opätovný zisk materského liečiva v moči bol u ľudí obmedzený <3 % subkutánne podanej dávky získanej do 24 hodín po podaní dávky. Materské liečivo a 5- až 7-merové metabolity so skráteným reťazcom predstavovali približne 26 % a 55 % oligonukleotidov získaných z moču. Po subkutánnom podaní je terminálny polčas eliminácie približne 2 až 5 týždňov.

U zvierat bola eliminácia volanesorsenu pomalá a vyskytuje sa hlavne vylučovaním močom, čo odráža rýchly plazmatický klírens hlavne v tkanivách. V ľudskom moči bol zistený ako volanesorsen, tak aj kratší oligonukleotidový metabolit (prevažne 7-merné metabolity (generované buď z 3'-delécií alebo 5'-delécií)).

### Linearita/nelinearita

Farmakokinetika jednorazovej a viacnásobnej dávky volanesorsenu u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s hypertriglyceridémiou ukázala, že  $C_{max}$  volanesorsenu je úmerná dávke v rozsahu dávok 100 až 400 mg a AUC je o niečo viac ako proporcionálna dávka v tom istom rozpätí dávok. Ustálený stav bol dosiahnutý približne 3 mesiace po začatí liečby volanesorsenom. Bola pozorovaná akumulácia v  $C_{trough}$  (7- až 14-krát) a po týždennom SC podávaní v dávke 200 až 400 mg bol pozorovaný len malý alebo žiadny nárast  $C_{max}$  alebo AUC. Pri dávke 50 až 100 mg bola pozorovaná určitá akumulácia v AUC a  $C_{max}$ . Keďže každé dva týždne bude podaná dávka 285 mg alebo každý týždeň 142,5 mg, očakáva sa len malý nárast  $C_{max}$  alebo AUC po opakovanom podávaní v klinickom nastavení.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Porucha funkcie obličiek*

Populačná farmakokinetická analýza naznačuje, že mierna a stredne závažná porucha funkcie obličiek nemá klinicky významný vplyv na systémovú expozíciu volanesorsenu. Nie sú dostupné žiadne údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

##### *Porucha funkcie pečene*

Farmakokinetika volanesorsenu u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je známa.

##### *Vek, pohlavie, váha a rasa*

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy nemá vek, telesná hmotnosť, pohlavie alebo rasa žiadny klinicky relevantný účinok na expozíciu volanesorsenu. Pre osoby staršie ako 75 rokov sú k dispozícii obmedzené údaje.

#### Tvorba anti-volanesorsenových protilátok ovplyvňujúcich farmakokinetiku

Zdá sa, že tvorba väzobných protilátok proti volanesorsenu zvyšuje celkový  $C_{trough}$  2- až 19-násobne.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, genotoxicity, karcinogenicity alebo reprodukčnej a vývinovej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Dávkovo a časovo podmienené zníženie počtu krvných doštičiek bolo pozorované v štúdiách s opakovanými dávkami u opice *Cynomolgus*. Pokles bol postupný, udržateľný a neklesol na nepriaznivé úrovne. U jednotlivých opíc bola zaznamenaná ťažká trombocytopenia v 9-mesačnej štúdii liečebných skupín pri klinicky významných expozíciách a bola tiež pozorovaná aj v klinických štúdiách. Pokles počtu doštičiek nebol akútny a znížil sa pod 50 000 buniek/ $\mu$ l. Počet trombocytov sa vrátil späť po zastavení liečby, ale po obnovení liečby u niektorých opíc opäť klesol pod 50 000 buniek/ $\mu$ l. Znížený počet krvných doštičiek bol pozorovaný aj v štúdiách hlodavcov s opakovanými dávkami. Mechanizmus účinku na pozorovanú trombocytopeniu nie je v súčasnosti známy.

V neklinických štúdiách laktujúcich myší boli hladiny volanesorsenu v mlieku veľmi nízke. Koncentrácie v materskom mlieku myší boli >800-krát nižšie ako účinné koncentrácie v tkanivách materskej pečene. Vzhľadom na slabú perorálnu biologickú dostupnosť volanesorsenu sa nepovažuje za pravdepodobné, že tieto nízke koncentrácie mlieka budú mať za následok systémovú expozíciu v dôsledku ošetrovania (pozri časť 4.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

hydroxid sodný (na úpravu pH)  
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)  
voda na injekcie.

## **6.2 Inkompatibility**

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

5 roky.

Tento liek možno vybrať z chladničky a skladovať v pôvodnom obale pri izbovej teplote (do 30 °C) až 6 týždňov. Počas tohto šesťtýždňového obdobia sa môže podľa potreby uchovávať medzi chladiacou a izbovou teplotou (do 30 °C). Tento liek sa musí okamžite zlikvidovať, ak sa nepoužije v priebehu 6 týždňov po jeho prvom vybratí z chladeného skladu.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).  
Nezmrazujte.  
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Jednorazová naplnená injekčná striekačka zo skla typu I so silikonizovanou chlórbutylovou gumovou zátkou a nasadenou ihlou s krytom, naplnená pre podanie 1,5 ml roztoku.

Veľkosti balenia jednej naplnenej striekačky alebo štvorbalení obsahujúcich 4 (4 balenia po 1) naplnené injekčné striekačky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Waylivra sa musí pred podaním vizuálne skontrolovať. Roztok musí byť číry a bezfarebný až nažltlý. Ak je roztok zakalený alebo obsahuje viditeľné čiastočky, obsah sa nesmie podať a liek sa musí vrátiť do lekárne.

Každú naplnenú injekčnú striekačku použite iba raz a potom ju vložte do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov podľa miestnych nariadení.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 03. máj 2019

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. február 2022

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

### **• Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **• Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Waylivry sa musí držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) v každom členskom štáte dohodnúť s príslušným štátnym orgánom na obsahu a formáte vzdelávacieho programu, vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a všetkých ďalších aspektov programu.

Cieľom programu je poskytnúť informácie o rizikách trombocytopénie a krvácaní; informovať o monitorovaní krvných doštičiek a poskytnúť podrobné informácie o algoritme na nastavenie frekvencie dávky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, kde sa Waylivra uvádza na trh, mali všetci odborní pracovníci v zdravotníctve, pacienti a opatrovatelia, od ktorých sa očakáva, že budú predpisovať, vydávať a užívať Waylivru, prístup k týmto vzdelávacím materiálom:

- vzdelávací materiál pre lekárov
- informačný materiál pre pacientov
- **Vzdelávací materiál pre lekárov** by mal zahŕňať:
  - Súhrn charakteristických vlastností lieku
  - Sprievodcu pre odborných pracovníkov v zdravotníctve
- **Sprievodca pro odborných pracovníkov v zdravotníctve** by mal obsahovať nasledujúce hlavné prvky:
  - Relevantné informácie k trombocytopénii a závažnému krvácaniu
  - Podrobnosti o populácii s vyšším rizikom trombocytopénie a krvácania (napr. osoby s hmotnosťou nižšou než 70 kg), a o pacientoch, u ktorých je Waylivra kontraindikovaná (napr. pacienti s chronickou alebo neobjasnenou trombocytopéniou)
  - Odporúčania týkajúce sa sledovania trombocytov vrátane odporúčaní na úpravu dávky, a to ako pred liečbou, tak aj po liečbe
  - Pacienti majú byť informovaní o riziku trombocytopénie a majú okamžite vyhľadať lekársku pomoc v prípade príznakov krvácania. Pacienti musia byť upozornení, aby si prečítali písomnú informáciu pre pacienta a sprievodcu pre pacienta/ošetrojúceho lekára
  - Trvanie liečby na jednotlivé predpisy by malo byť úmerné frekvencii dávkovania a monitorovania liečby volanesorsenom a malo by podporovať ich dodržiavanie.
  - Informácie o registri ochorení FCS a štúdií bezpečnosti lieku po registrácii (PASS) a dôležitosti príspevania k týmto štúdiám
- **Informačný materiál pre pacientov** by mal zahŕňať:
  - Písomnú informáciu pre pacienta
  - Sprievodcu pre pacienta/opatrovateľa
- **Sprievodca pre pacienta/opatrovateľa** by mal obsahovať nasledujúce hlavné informácie:
  - Relevantné informácie k trombocytopénii a závažnému krvácaniu
  - Dôležitosť sledovania hladiny trombocytov
  - Možnosť potreby úpravy dávky alebo zastavenia liečby na základe výsledkov vyšetrení
  - Potreba byť si vedomý/-á príznakov trombocytopénie a upozorniť na ne; dôležitosť okamžitého vyhľadania pomoci zdravotníka
  - Informácie o registri ochorení FCS a štúdiu PASS a povzbudenie k účasti v týchto štúdiách
  - Hlásenie akýchkoľvek nežiaducich účinkov lieku odborným pracovníkom v zdravotníctve

## E. OSOBNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

| Popis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Termín vykonania |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <p><b>Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS):</b> žiadateľ má vykonať štúdiu a dodať výsledky štúdie na základe registra pacientov, aby sa vyhodnotila bezpečnosť Waylivry pri trombocytopénii a krvácaní (vrátane miery výskytu, závažnosti a výsledkov) u pacientov s FCS podľa odporúčania k dávke a dávkovacieho algoritmu a preverilo dodržiavanie požiadaviek na sledovanie trombocytov a úpravu dávky.</p> <p>Žiadateľ zabezpečí dlhodobé sledovanie pacientov v registri.</p> | 3. štvrťrok 2026 |

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE****VONKAJŠÍ OBAL – JEDNOTLIVÉ BALENIE****1. NÁZOV LIEKU**

Waylivra 285 mg roztok pre naplnenú injekčnú striekačku  
volanesorsen

**2. LIEČIVO**

Jeden ml obsahuje 200 mg sodnej soli volanesorsenu, čo zodpovedá 190 mg volanesorsenu.  
Každá jednodávková naplnená injekčná striekačka obsahuje 285 mg volanesorsenu v 1,5 ml roztoku.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

Voda na injekcie, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok  
1 naplnená striekačka

**5. SPÔSOB A CESTA(Y) PODÁVANIA**

Jednorazové použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Subkutánne podanie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke. Nezmrazujte. Môže sa uchovávať pri izbovej teplote až 6 týždňov.  
Dátum prvého vybratia z chladničky:

Injekčnú striekačku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Waylivra

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA – VIACPOČETNÉ BALENIE VRÁTANE BLUE BOX**

**1. NÁZOV LIEKU**

Waylivra 285 mg roztok pre naplnenú injekčnú striekačku  
volanesorsen

**2. LIEČIVO**

Jeden ml obsahuje 200 mg sodnej soli volanesorsenu, čo zodpovedá 190 mg volanesorsenu.  
Každá jednodávková naplnená injekčná striekačka obsahuje 285 mg volanesorsenu v 1,5 ml roztoku.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Voda na injekcie, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke  
Štvorbalenie: 4 (4 balenia po 1) naplnené striekačky

**5. SPÔSOB A CESTA(Y) PODÁVANIA**

Jednorazové použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Subkutánne podanie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke. Nezmrazujte. Môže sa uchovávať pri izbovej teplote až 6 týždňov.  
Injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Waylivra

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**VNÚTORNÁ ŠKATUĽA – VIACPOČETNÉ BALENIE BEZ BLUE BOX**

**1. NÁZOV LIEKU**

Waylivra 285 mg roztok pre naplnenú injekčnú striekačku  
volanesorsen

**2. LIEČIVO**

Jeden ml obsahuje 200 mg sodnej soli volanesorsenu, čo zodpovedá 190 mg volanesorsenu.  
Každá jednodávková naplnená injekčná striekačka obsahuje 285 mg volanesorsenu v 1,5 ml roztoku.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Voda na injekcie, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke  
1 naplnená striekačka. Súčasť viacpočetného balenia, nemôže sa predávať samostatne.

**5. SPÔSOB A CESTA(Y) PODÁVANIA**

Jednorazové použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.  
Subkutánne podanie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. OSOBITNÉ PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke. Nezmrazujte. Môže sa uchovávať pri izbovej teplote až 6 týždňov.

Dátum prvého vybratia z chladničky:

Injekčnú striekačku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Waylivra

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

|                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE<br/>NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA</b> |
|---------------------------------------|

Waylivra 285 mg injekcia  
volanesorsen  
sc

|                            |
|----------------------------|
| <b>2. SPÔSOB PODÁVANIA</b> |
|----------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DÁTUM EXSPIRÁCIE</b> |
|----------------------------|

EXP

|                                |
|--------------------------------|
| <b>4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE</b> |
|--------------------------------|

Lot

|                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH<br/>JEDNOTKÁCH</b> |
|----------------------------------------------------------------------------|

1,5 ml

|               |
|---------------|
| <b>6. INÉ</b> |
|---------------|

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Waylivra 285 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke volanesorsen

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek možných vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Waylivra a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Waylivru
3. Ako používať Waylivru
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Waylivru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Waylivra a na čo sa používa

Waylivra obsahuje účinnú látku volanesorsen, ktorá pomáha pri liečbe stavu nazývaného syndróm familiárnej chylomikronémie (FCS). FCS je genetické ochorenie, ktoré spôsobuje abnormálne vysoké hladiny tukov nazývaných triglyceridy v krvi. To môže viesť k zápalu pankreasu, čo spôsobí silnú bolesť. Spolu s kontrolovanou diétou s nízkym obsahom tukov pomáha Waylivra znížiť hladiny triglyceridov v krvi.

Liek Waylivra vám môže byť podaný potom, čo ste už užili iné lieky na zníženie hladiny triglyceridov v krvi, ktoré nemali veľký účinok.

Liek Waylivra dostanete, len ak genetické testovanie potvrdilo, že máte FCS a riziko vzniku pankreatitídy je u vás považované za veľmi vysoké.

Mali by ste pokračovať v strave s veľmi nízkym obsahom tukov, ktorý vám lekár predpísal počas liečby Waylivrou.

Tento liek je určený pre pacientov vo veku 18 rokov a starších.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Waylivru

**Nepoužívajte Waylivru:**

- ak ste alergický na volanesorsen alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte stav nazývaný trombocytopenia, čo znamená, že máte veľmi nízky počet krvných doštičiek v krvi (menej ako  $140 \times 10^9/l$ ). Môžete si to všimnúť, ak máte poranenie, ktoré

spôsobuje krvácanie a trvá dlhšie, kým sa zastaví (viac ako 5-6 minút pri poškriabaní pokožky). Váš lekár to otestuje pred začatím liečby týmto liekom. Je možné, že ste do tejto chvíle nevedeli, že trpíte týmto stavom, alebo čo ho spôsobuje.

Ak sa vás týkajú niektoré z vyššie uvedených skutočností alebo si nie ste istí, poraďte sa pred použitím lieku Waylivra so svojim lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom.

### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete používať Waylivru, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak máte alebo ste mali niektorý z nasledujúcich zdravotných problémov:

- veľmi vysoké hladiny triglyceridov, ktoré nie sú spôsobené FCS,
- nízky počet krvných doštičiek, typ bunky v krvi, ktorý sa zhromažďuje, aby pomohla zrážaniu (trombocytopénia); váš lekár vykoná krvný test skôr, ako začnete používať tento liek pre kontrolu počtu krvných doštičiek,
- akékoľvek problémy s pečeňou alebo obličkami.

### **Krvné vyšetrenia**

Váš lekár vykoná krvný test skôr, ako začnete používať tento liek na kontrolu počtu krvných doštičiek a potom v pravidelných intervaloch, keď začnete používať Waylivru na kontrolu hladín krvných doštičiek.

Mali by ste okamžite navštíviť svojho lekára, ak máte príznaky nízkej hladiny krvných doštičiek, ako je neobvyklé alebo dlhotrvajúce krvácanie, červené škvrny na koži (nazývané petéchie), nevysvetliteľné podliatiny, krvácanie, ktoré sa nezastaví alebo krvácanie z nosa, stuhne vám krk alebo máte silnú bolesť hlavy.

Váš lekár môže každé 3 mesiace vykonať vyšetrenie krvi, aby skontroloval príznaky poškodenia vašej pečene. Okamžite navštívte svojho lekára, ak sa u vás vyskytli akékoľvek príznaky poškodenia pečene, ako napríklad zožltnutie pokožky a očných bielok, bolesť alebo opuch v brušnej oblasti, pocit nevoľnosti alebo vracanie, zmätenosť alebo celkový pocit nepohody.

V prípade potreby môže váš lekár zmeniť frekvenciu používania tohto lieku alebo môže prerušiť jeho používanie počas určitého obdobia. Je možné, že na posúdenie, či by ste mali v liečbe liekom Waylivra pokračovať alebo nie, bude potrebná konzultácia s odborníkom na poruchy krvi.

### **Vyšetrenie moču**

Váš lekár môže každé 3 mesiace vykonať vyšetrenie moču a/alebo krvi, aby skontroloval príznaky poškodenia vašich obličiek. Okamžite navštívte svojho lekára, ak sa u vás vyskytli akékoľvek príznaky poškodenia obličiek, ako napríklad opuch členkov, chodidiel a dolných končatín, vylučovanie menšieho množstva moču ako obvykle, dýchavičnosť, pocit nevoľnosti, zmätenosť alebo pocit veľmi veľkej únavy alebo ospalosti.

### **Diéta**

Než začnete používať tento liek, mali by ste dodržiavať diétu zameranú na zníženie hladín triglyceridov v krvi. Je dôležité, aby ste počas užívania Waylivry dodržiavali túto diétu zameranú na zníženie hladiny triglyceridov.

### **Deti a dospelí**

Nepoužívajte Waylivru, ak ste mladší ako 18 rokov. Liek Waylivra sa neskúmal u pacientov mladších ako 18 rokov.

### **Iné lieky a Waylivra**

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Povedzte svojmu lekárovi, ak už užívate niektoré z nasledujúcich liekov:

- Lieky na prevenciu zrážania krvi, napríklad kyselinu acetylsalicylovú, dipyridamol alebo warfarín.

- Iné lieky, ktoré môžu zmeniť tvorbu vašich krvných zrazenín, vrátane nesteroidných protizápalových liekov, ako je ibuprofén, lieky používané na prevenciu infarktu a mŕtvice, ako sú klopidoogrel, tikagrelor a prasugrel, antibiotiká, ako je penicilín, lieky ako ranitidín (používaný pre zníženie žalúdočnej kyseliny) a chinín (používaný na liečbu malárie).
- Lieky, ktoré môžu spôsobiť problémy s pečeňou, ako je paracetamol.

### **Waylivra a alkohol**

Účinok používania lieku Waylivra s alkoholom nie je známy. Počas liečby týmto liekom by ste sa mali vyhýbať konzumácii alkoholu kvôli riziku ťažkostí s pečeňou.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Počas tehotenstva je lepšie Waylivru nepoužívať.

Nie je známe, či Waylivra prechádza do materského mlieka. Odporúča sa, aby ste vaše dojčenie prediskutovali so svojim lekárom, aby ste zistili, čo je pre vás a vaše dieťa najlepšie.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Je nepravdepodobné, že by Waylivra ovplyvňovala vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

### **Sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako používať Waylivru**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Predtým, ako dostanete tento liek, váš lekár vylúči iné príčiny vysokých hladín triglyceridov, ako napríklad cukrovka alebo problémy so štítnou žľazou.

Váš lekár vám povie, ako často máte tento liek užívať. Môže zmeniť, ako často ho budete používať, alebo môže jeho podávanie prerušiť na určité obdobie alebo natrvalo, pokiaľ sa nezlepšia výsledky vašich krvných testov a vyšetrenia moču alebo podľa výskytu vedľajších účinkov.

Vy alebo váš ošetrojúci budete vedieť, ako používať Waylivru podľa pokynov v tejto písomnej informácii pre používateľa. Waylivra sa má injekčne podať pod kožu (subkutánne alebo s.c. podanie) spôsobom, ktorý vám ukázal lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik a mali by ste sa uistiť, že ste injekčne podali všetku kvapalinu v injekčnej striekačke. Každá jednorazová, naplnená injekčná striekačka tohto lieku vám poskytne dávku 285 mg v 1,5 ml.

Pred použitím tohto lieku je dôležité, aby ste si prečítali, porozumeli a pozorne dodržiavali pokyny na použitie.

Pokyny na použitie sú uvedené na konci tejto písomnej informácie pre používateľa.

### **Ak použijete viac Waylivry, ako máte**

Ak si vstreknete priveľa Waylivry, kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika alebo ihneď navštívte nemocničné pohotovostné oddelenie, a to aj vtedy, ak nie sú žiadne príznaky.

### **Ak zabudnete použiť Waylivru**

Ak vynecháte jednu dávku, spojte sa so svojim lekárom a spýtajte sa, kedy si máte podať ďalšiu dávku. Ak dôjde k vynechaniu dávky a zistíte to do 48 hodín, mali by ste si vynechanú dávku podať čo

najskôr. Ak si to neuvedomíte do 48 hodín, potom by ste mali vynechanú dávku preskočiť a podať si ďalšiu plánovanú injekciu. Nepodávajte si viac ako jednu dávku za 2 dni.

### **Ak prestanete používať Waylivru**

Neprestaňte používať Waylivru, pokiaľ ste sa o tom neporadili so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

### **Závažné vedľajšie účinky**

Ak sa u vás vyskytnú ktorékoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, ihneď sa obráťte na svojho lekára:

- Príznaky, ktoré môžu poukazovať na nízky počet krvných doštičiek v krvi (krvné doštičky sú bunky dôležité pre zrážanie krvi). Mali by ste okamžite navštíviť svojho lekára, ak máte príznaky nízkej hladiny krvných doštičiek, ako je neobvyklé alebo dlhotrvajúce krvácanie, červené škvrny na koži (nazývané petéchie), nevysvetliteľné podliatiny, krvácanie, ktoré sa nezastaví alebo krvácanie z nosa, stuhne vám krk alebo máte silnú bolesť hlavy.

### **Ďalšie vedľajšie účinky**

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Reakcie v mieste vpichu (vyrážka, bolesť, začervenanie, pocit horúčavy alebo tepla, suchosť, opuch, svrbenie, brnenie, stvrdnutie, žihľavka, vznik pľuzgierov, pupienky, modriny, krvácanie, necitlivosť, bledosť, zmena farby alebo pocit pálenia v mieste vpichu). Pravdepodobnosť reakcie v mieste vpichu môžete znížiť, ak pred podaním injekcie počkáte, kým Waylivra dosiahne izbovú teplotu a po podaní injekcie aplikujete ľad na miesto vpichu.
- Bolesť hlavy
- Bolesť svalov
- Zimnica

**Časté** (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- Krvné testy s neobvykle vysokou hladinou bielych krviniek v krvi
- Krvné testy s neobvykle nízkou hladinou bielych krviniek v krvi (známa ako lymfopénia)
- Jednoduché alebo nadmerné podliatiny alebo modriny bez zjavnej príčiny
- Podkožné krvácanie, ktoré sa javí ako vyrážka, krvácanie z ďasien alebo úst, krv v moči alebo stolici, krvácanie z nosa alebo neobvykle ťažká menštruácia
- Alergická reakcia, ktorej symptómy zahŕňajú kožnú vyrážku, stuhnutosť kĺbov alebo horúčku
- Krv alebo bielkovina v moči
- Zmeny výsledkov niektorých krvných testov vrátane:
  - o zvýšenia hladiny niektorých zložiek vo vašej krvi - kreatinínu, močoviny, transamináz, pečenej enzýmov
  - o zvýšenie doby zrážanlivosti krvi
  - o pokles hladín hemoglobínu vo vašej krvi
  - o pokles rýchlosti krvi prechádzajúcej obličkami
- Diabetes, ktorého príznaky zahŕňajú zvýšený smäd, častú potrebu močenia (najmä v noci), extrémny hlad, silnú únavu a nevysvetliteľnú stratu hmotnosti
- Ťažkosti so spánkom
- Znecitlivenie, brnenie alebo mravčenie, pocit slabosti alebo mdloby, závraty alebo triaška
- Poruchy videnia, ako napríklad blikajúce svetlá alebo krátka, dočasná slepota v jednom oku, krvácanie pod povrchom oka alebo rozmazané videnie
- Vysoký krvný tlak

- Návaly horúčavy, zvýšené potenie, nočné potenie, pocit horúčavy, bolesť, chrípkové ochorenie alebo celkový pocit nepohodlia
- Kašeľ, ťažkosti s dýchaním, zablokovaný nos, opuch hrdla, dýchavica
- Pocit choroby alebo choroba, sucho v ústach, hnačka, opuch krku, tváre alebo d'asien, bolesť alebo opuch žalúdka, poruchy trávenia
- Sčervenanie kože, vyrážka, husia koža, zhrubnutie alebo zjazvenie alebo svrbenie kože známe ako „žihľavka“ (urtikária)
- Bolesť v rukách alebo nohách, bolesť vo veľkom kĺbe rúk a nôh vrátane lakt'ov, zápästí, kolien a členkov, bolesť alebo stuhnutosť iných kĺbov, bolesť chrbta, bolesť krku, bolesť čeluste, svalové kŕče alebo iné bolesti tela
- Ťažká únava (malátnosť), slabosť alebo nedostatok energie, zadržiavanie tekutín, bolesť na hrudníku nesúvisiaca so srdcom

### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete nahlásiť aj priamo na národné centrum systému hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Waylivru

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na štítku injekčnej striekačky po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Uchováajte v pôvodnom obale pre ochranu pred svetlom.

Waylivra sa môže uchovávať v pôvodnej škatuli pri izbovej teplote (do 30 °C) až 6 týždňov po vybratí z chladničky. Počas tejto doby sa tento liek môže uchovávať buď pri izbovej teplote, alebo sa môže v prípade potreby vrátiť do chladničky. Zaznamenajte dátum, kedy ste prvýkrát vybrali balenie z chladničky, na vonkajšom obale na vyznačenom mieste. Ak liek nepoužijete do 6 týždňov po prvom vybratí z chladničky, zlikvidujte ho. Ak doba expirácie vyznačená na štítku injekčnej striekačky uplynie počas 6 týždňov pri izbovej teplote, injekčnú striekačku nepoužívajte a zlikvidujte ju.

Nepoužívajte tento liek, ak je roztok zakalený alebo obsahuje častice; mal by byť číry a bezfarebný až nažltlý.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Waylivra obsahuje

- Liečivo je volanesorsenu. Každý ml obsahuje 200 mg sodnej soli volanesorsenu, čo zodpovedá 190 mg volanesorsenu. Každá jednodávková naplnená injekčná striekačka obsahuje 285 mg volanesorsenu v 1,5 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú: voda na injekcie, hydroxid sodný a kyselina chlorovodíková (na úpravu hladiny kyslosti, pozri časť 2 pod názvom „Sodík“).

**Ako vyzerá Waylivra a obsah balenia**

Waylivra sa dodáva v škatuli ako jednorazová injekčná striekačka s ihlou a viečkom na ihlu, naplnená čírym, bezfarebným až svetložltým roztokom. Je naplnená tak, aby sa úplným stlačením piestu injekčnej striekačky podalo 1,5 ml roztoku.

Je k dispozícii buď ako škatuľa obsahujúca 1 naplnenú injekčnú striekačku, alebo ako štvorbalenie so 4 (4 balenia po 1 škatuli) naplnenými injekčnými striekačkami.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.

St. James House

72 Adelaide Road, Dublin 2

D02 Y017

Írsko

**Výrobca**

Almac Pharma Services Ireland Ltd.

Finnabair Industrial Estate

Dundalk

Co. Louth

Írsko

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

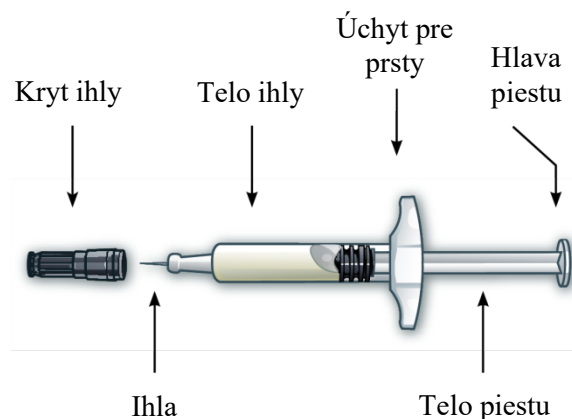
<http://www.ema.europa.eu/>

## Návod na použitie

Waylivra je injekcia podávaná pod kožu jednorazovou, naplnenou injekčnou striekačkou.

Nepoužívajte Waylivru, kým úplne neporozumiete postupu opísanému nižšie. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa použitia Waylivry, kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

### Časti naplnenej injekčnej striekačky

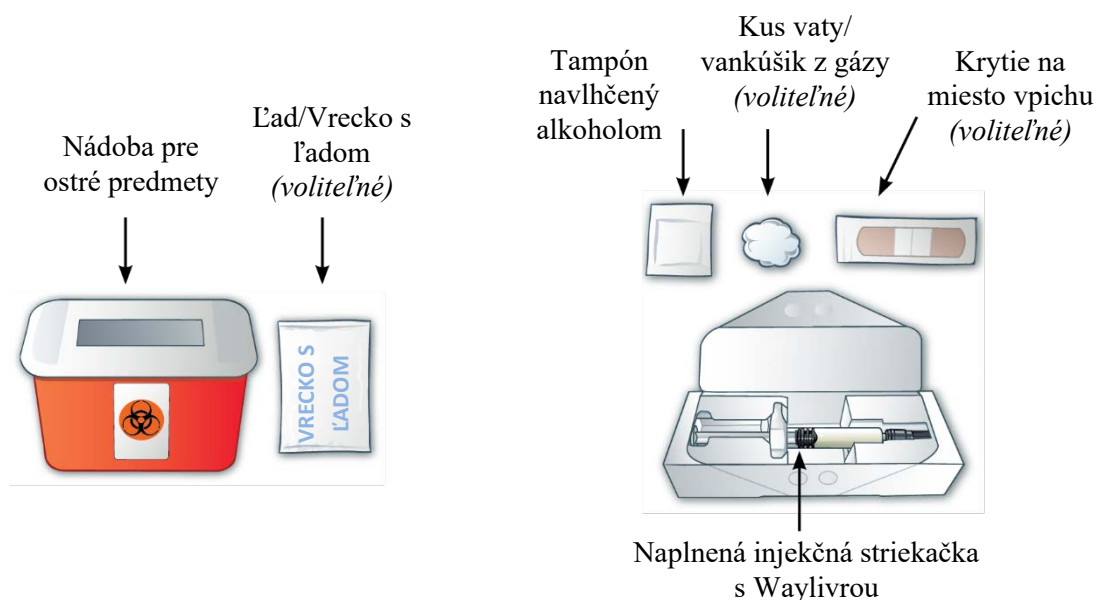


### Príprava na podanie injekcie

#### 1. Umyte si ruky a pripravte si materiál

Dôkladne si umyte ruky mydlom (aspoň 3 minúty) a dobre ich osušte.

Položte nasledujúce veci na čistú a rovnú plochu umiestnenú na dobre osvetlenom mieste (obrázok A).



Obrázok A

#### 2. Umožnite injekcii, aby dosiahla izbovú teplotu

Ak bola injekčná striekačka v chladničke, umožnite naplnenej injekčnej striekačke dosiahnuť izbovú

teplotu tým, že ju vyberiete z chladničky minimálne 30 minút pred podaním injekcie.

Vstreknutie studenej tekutiny môže zapríčiniť reakcie v mieste vpichu, ako je bolesť, začervenanie alebo opuch.

**Neohrievajte** injekčnú striekačku nijakým iným spôsobom, ako napríklad v mikrovlnnej rúre alebo teplou vodou.



Obrázok B

---

### 3. Skontrolujte dátum expirácie

Skontrolujte dátum expirácie na škatuľke.

Dátum expirácie na obale sa vzťahuje na životnosť lieku uchovávaného v chladničke.

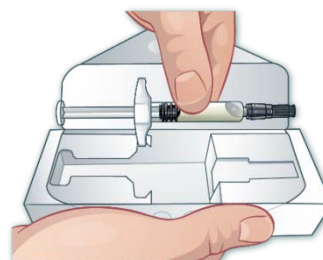
Dátum, kedy ste prvýkrát vybrali škatuľu z chladničky, by mal byť poznamenaný na vonkajšom obale na uvedenom mieste.

**Nepoužívajte** Waylivru, ak uplynul dátum expirácie alebo ak bola naplnená injekčná striekačka uchovávaná dlhšie ako 6 týždňov pri izbovej teplote. Kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika, aby ste získali novú zásobu.

---

### 4. Vyberte injekčnú striekačku a skontrolujte liek

Otvorte škatuľku a vyberte injekčnú striekačku tak, že uchopíte telo injekčnej striekačky a vytiahnete ju priamo von (obrázok C).

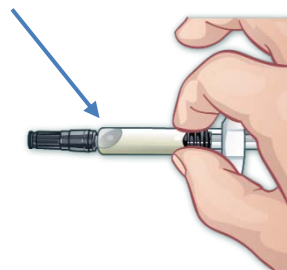


Obrázok C

Pozrite sa na kvapalinu v injekčnej striekačke. Liek má byť číry až nažltlý. Je normálne, ak v striekačke vidíte veľkú vzduchovú bublinu (obrázok D).

**Nepokúšajte sa** odstrániť vzduchovú bublinu pred podaním injekcie. Vstreknutie roztoku so vzduchovou bublinou je neškodné.

**Nepoužite** naplnenú injekčnú striekačku, ak je kvapalina zakalená alebo v nej plávajú drobné čiastočky.



Obrázok D

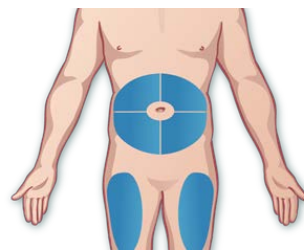
---

### 5. Výber miesta vpichu injekcie

**Ak si injekciu podávate sám/sama:**

Brucho - oblasť brucha, ako je znázornené, s výnimkou 5 cm v okolí pupka.

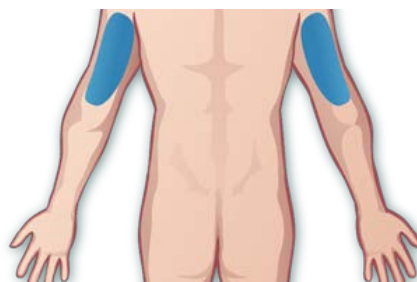
Stehná - predná, stredná oblasť, ako je znázornené (obrázok E).



Obrázok E

**Ak podávate injekciu inej osobe ako jej ošetrovateľ, okrem vyššie uvedených miest:**

Ramená - zadná strana hornej časti, ako je znázornené na obrázku (obrázok F).



Obrázok F

### Pre všetky injekcie:

Striedajte miesto vpichu pri každej injekcii.

Vyhňte sa injekcii v páse, kde vaše oblečenie môže miesto vpichu vystaviť treniu alebo tlaku.

Tento liek **sa nesmie** injikovať do tetovania, materských znamienok, jaziev, modrín, vyrážok alebo oblastí, kde je koža jemná, červená, tvrdá, pomliaždená, poškodená, popálená alebo zapálená.

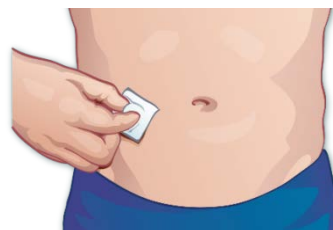
Ak si nie ste istý/-á, aké miesto máte zvoliť pre podanie injekcie, poraďte sa so svojím ošetrojúcim lekárom alebo odborným zdravotníckym personálom.

---

## Podanie injekcie

### 6. Príprava miesta vpichu injekcie

Očistite zvolené miesto vpichu injekcie tampónom navlhčeným v alkohole (obrázok G).



Obrázok G

---

### 7. Odstránenie krytu ihly

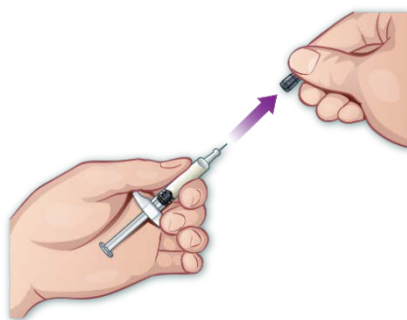
Kryt ihly odstráňte tak, že telo injekčnej striekačky držíte s ihlou smerujúcou od vás a kryt z ihly rovno potiahnete z ihly (obrázok H).

Na špičke ihly môžete vidieť kvapku kvapaliny. Toto je normálne.

Pri odstraňovaní krytu ihly **nedržte** vodiace telo piestu ani hlavu piestu.

**Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku, ak sa ihla zdá byť poškodená.

**Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku, ak spadne po odstránení krytu ihly.



Obrázok H

## 8. Stlačte pokožku

Prstom a ukazovákom voľnej ruky vytvorte kožnú riasu okolo miesta vpichu (obrázok I).

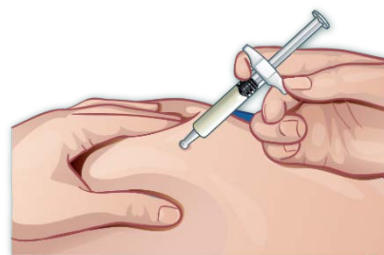


Obrázok I

---

## 9. Zasuňte ihlu

Zasuňte ihlu do miesta vpichu rýchlym a pevným pohybom bez toho, aby ste sa dotýkali hlavy piestu. Ihla by sa mala zasunúť pod uhlom 45° k povrchu kože (obrázok J).

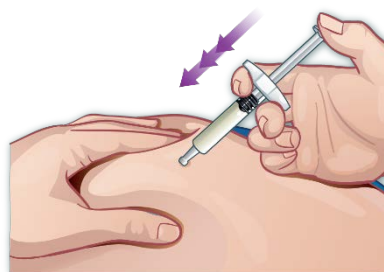


Obrázok J

---

## 10. Vstreknite Waylivru

Kvapalinu vstreknite tak, že striekačku pridrżujete palcom na pieste a piest **pomaly zatláčajte** na doraz, až kým sa striekačka celkom nevyprázdni (obrázok K a L).



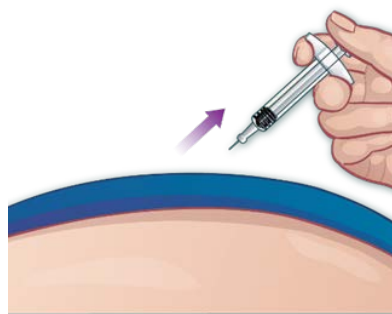
Obrázok K



Obrázok L

## 11. Odstráňte ihlu

Odstráňte ihlu z miesta vpichu vytiahnutím pod rovnakým uhlom, pod ktorým ste ihlu zasunuli (obrázok M).



Obrázok M

## Po injekcii

## 12. Zlikvidujte použitú striekačku do nádoby pre ostré predmety

Ihneď po podaní injekcie zlikvidujte použitú striekačku podľa pokynov vášho zdravotníckeho pracovníka, zvyčajne do nádoby pre likvidáciu ostrých predmetov (obrázok N). Pri tom uskutočnite nasledujúce kroky:

Po vstreknutí injekcie kryt ihly zahod'te.

**Nenasadzujte** kryt späť na injekčnú striekačku.

Ak nemáte nádobu na likvidáciu ostrých predmetov, môžete použiť domácu nádobu, ktorá:

- je vyrobená z vysoko odolného plastu,
- sa dá zatvoriť pevným uzáverom, má viečko odolné proti prepichnutiu, bez toho, aby mohlo dôjsť k vysypaniu ostrých predmetov,
- je počas používania vo vodorovnej polohe a stabilná,
- je odolná proti presakovaniu,



Obrázok N

- musí byť správne označená upozornením na nebezpečný odpad vo vnútri nádoby.

Keď je nádoba na likvidáciu ostrých predmetov takmer plná, budete musieť dodržiavať pokyny daného pracoviska pre správnu likvidáciu nádoby na likvidáciu ostrých predmetov. Môžu existovať špeciálne miestne zákony týkajúce sa odhadzovania použitých ihlých a striekačiek. Opýtajte sa svojho lekárnik alebo navštívte miestne internetové stránky ministerstva zdravotníctva (ak sú k dispozícii), kde nájdete podrobnejšie informácie o tom, ako by ste mali zlikvidovať ostré predmety vo vašom mieste.

**Neodhadzujte** použitú nádobu na likvidovanie ostrých predmetov do domáceho odpadu.

**Nesmiete** recyklovať použitú nádobu na likvidáciu ostrých predmetov.

**Nádobu na ostré predmety vždy uchovávajte mimo dosahu detí a domácich zvierat.**

---

### 13. Ošetríte miesto vpichu

Ak vidíte krv vytekajúcu z miesta, do ktorého ste podali vašu injekciu, zľahka ho zatlačte sterilným vatovým tampónom alebo v prípade potreby gázou a krytím na ranu (obrázok O).

Po podaní injekcie **nešúchajte** miesto podania.



Obrázok O

Môžete tiež aplikovať ľad na miesto vpichu pre zníženie bolesti, sčervenania alebo nepohodlia (obrázok P).



Obrázok P

---

## Skladovanie

### Informácia o skladovaní

Keď po prvý raz dostanete Waylivru, naplnené injekčné striekačky by ste mali uchovávať v ich obale v chladničke (2 °C–8 °C).

Waylivra sa môže skladovať pri izbovej teplote (8 °C–30 °C), vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom až po dobu 6 týždňov. Počas tejto doby sa tento liek môže uchovávať buď pri izbovej teplote, alebo sa môže v prípade potreby vrátiť do chladničky.

Naplnenú injekčnú striekačku s Waylivrou **nezmrazujte**.

**Nevyberajte** z obalu ani neodstraňujte kryt ihly, kým nie ste pripravený na podanie injekcie.

Ak tento liek nepoužijete do 6 týždňov po jeho prvom vybratí z chladničky, ihneď ho zlikvidujte. Mali by ste si byť istý dátumom, ktorý ste si napísali na škatuľu.