

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Waylivra 285 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vsebuje 200 mg natrijevega volanesorsenata, kar ustreza 190 mg volanesorsena.

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 285 mg volanesorsena v 1,5 ml raztopine.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina s pH približno 8 in osmolalnostjo 363–485 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Waylivra je indicirano kot dodatek k prehrani pri odraslih bolnikih z genetsko potrjenim sindromom družinske hilomikronemije (FCS – *Familial Chylomicronemia Syndrome*) in zelo velikim tveganjem za pankreatitis, pri katerih sta bila odziv na dieto in zdravljenje za zniževanje ravni trigliceridov nezadostna.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje mora začeti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov s sindromom FCS. Pred uvedbo zdravila Waylivra je treba izključiti ali ustrezno obravnavati sekundarne vzroke hipertrigliceridemije (npr. nenadzorovani diabetes, hipotiroidizem).

Priporočeni začetni odmerek je 285 mg v 1,5 ml, injiciran subkutano enkrat na teden 3 mesece. Po 3 mesecih je treba pogostost odmerjanja zmanjšati na 285 mg vsaka 2 tedna.

Pri bolnikih, pri katerih se raven serumskih trigliceridov zmanjša < 25 % ali ki po 3 mesecih jemanja volanesorsena 285 mg enkrat na teden ne dosežejo ravni serumskih trigliceridov pod 22,6 mmol/l, pa je treba to zdravljenje ukiniti.

Po 6 mesecih zdravljenja z volanesorsenom je treba razmisliti o povečanju pogostosti odmerjanja na 285 mg enkrat na teden, če je izkušen nadzorni specialist ocenil odziv v smislu znižanja ravni serumskih trigliceridov kot nezadosten in pod pogojem, da je število trombocitov v normalnem območju. Če večji odmerek 285 mg enkrat na teden po 9 mesecih ne privede do pomembnega dodatnega znižanja ravni trigliceridov, je treba odmerek pri bolnikih zmanjšati na 285 mg vsaka 2 tedna.

Bolnikom je treba naročiti, da si dajejo injekcijo na isti dan v tednu, skladno z medicinsko določeno pogostnostjo dajanja.

Če bolnik odmerek izpusti in to opazi v 48 urah, mu je treba naročiti, da si izpuščeni odmerek da čim prej. Če tega ne opazi v 48 urah, je treba zamujeni odmerek izpustiti in nadaljevati z naslednjo načrtovano injekcijo.

Spremljanje trombocitov in prilagajanje odmerka

Pred začetkom zdravljenja je treba določiti število trombocitov. Če je število trombocitov manjše od $140 \times 10^9/l$, je treba po približno enem tednu opraviti drugo meritve za ponovno oceno. Če število trombocitov ostane manjše od $140 \times 10^9/l$ tudi pri drugi meritvi, se zdravilo Waylivra ne sme uvesti (glejte poglavje 4.3).

Po začetku zdravljenja je treba število trombocitov pri bolnikih spremljati vsaj na vsaka dva tedna, odvisno od ravni trombocitov.

Zdravljenje in spremljanje je treba prilagajati laboratorijskim vrednostim skladno s preglednico 1.

Pri vsakem bolniku, ki je zaradi hude trombocitopenije uporabo zdravila ustavil ali prekinil, je treba natančno pretehtati koristi in tveganja ponovne uvedbe zdravljenja, ko je število trombocitov spet $\geq 100 \times 10^9/l$. Pri bolnikih, ki prenehajo jemati to zdravilo, se je treba pred ponovnim začetkom zdravljenja posvetovati s hematologom.

Preglednica 1. Priporočila za spremljanje in zdravljenje z zdravilom Waylivra

Število trombocitov ($\times 10^9/l$)	Odmerek (285 mg v napolnjeni brizgi)	Pogostost spremljanja
Normalno (≥ 140)	Začetni odmerek: tedensko Po treh mesecih: vsaka dva tedna	Vsaka dva tedna
100–139	Vsaka dva tedna	Tedensko
75–99	Premor za ≥ 4 tedne in nadaljevanje zdravljenja pri število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$	Tedensko
50–74^a	Premor za ≥ 4 tedne in nadaljevanje zdravljenja pri število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$	Vsake 2–3 dni
Manj kot 50^{a, b}	Prekinite zdravljenje Priporočajo se glukokortikoidi	Dnevno

^a Za priporočila o uporabi antitrombotikov/nesterodnih protivnetnih zdravil (NSAID)/antikoagulantov glejte poglavje 4.4.

^b Za ponovno oceno koristi/tveganja za morebitno nadaljnje zdravljenje z volanosorsenom se je treba posvetovati s hematologom.

Posebne populacije

Starejša populacija

Pri starejših bolnikih ni treba prilagajati začetnega odmerka. Klinični podatki pri bolnikih, starih 65 let ali več, so omejeni (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic prilagajanje začetnega odmerka ni potrebno. Varnost in učinkovitost pri bolnikih s hudo okvaro ledvic nista bili dokazani, zato je treba te bolnike skrbno spremljati.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter tega zdravila niso proučevali. To zdravilo se ne presnavlja prek citokromskega encimskega sistema P450 v jetih, zato pri bolnikih z okvaro jeter odmerka verjetno ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost tega zdravila pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

To zdravilo je namenjeno samo za subkutano uporabo. Ne sme se injicirati intramuskularno ali intravensko.

Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

Zdravilo Waylivra je treba pred dajanjem vizualno pregledati. Raztopina mora biti bistra in brezbarvna do rahlo rumena. Če je raztopina motna ali vsebuje vidne delce, se vsebina ne sme injicirati, zdravilo pa je treba vrniti v lekarno.

Prvo injekcijo mora bolnik ali skrbnik dati pod vodstvom ustrezno usposobljenega zdravstvenega delavca. Bolnike in/ali skrbnike je treba usposobiti za uporabo tega zdravila skladno z navodilom za uporabo.

Napolnjena injekcijska brizga naj pred injiciranjem doseže sobno temperaturo. Iz hladilnika (pri temperaturi od 2 °C do 8 °C) jo morate vzeti najmanj 30 minut pred uporabo. Drugi postopki segrevanja se ne smejo uporabljati. Normalno je, da je viden velik zračni mehurček. Zračni mehurček se ne sme poskusiti odstraniti.

Pomembno je, da mesta za injiciranje menjate. Mesta za injiciranje vključujejo trebuh, zgornji del stegna ali zunanji del nadlakti. Ob injiciranju v nadlaket mora injekcijo dati druga oseba. Izogibati se je treba injiciranju v predel pasu in druga mesta, kjer se lahko pojavi pritisk ali drgnjenje oblačil. To zdravilo se ne sme injicirati v tetovaže, pege, materina znamenja, podplutbe, izpuščaje ali predele, kjer je koža občutljiva, rdeča, trda, poškodovana, opečena ali vneta.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Kronična ali nepojasnjena trombocitopenija. Zdravljenje se ne sme uvesti pri bolnikih s trombocitopenijo (število trombocitov $< 140 \times 10^9/l$).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Trombocitopenija

Zdravilo Waylivra je pri bolnikih s sindromom FCS zelo pogosto povezano z zmanjšanjem števila trombocitov, ki lahko povzroči trombocitopenijo (glejte poglavje 4.8). Bolniki z manjšo telesno maso (lažji od 70 kg) so lahko med zdravljenjem s tem zdravilom bolj nagnjeni k trombocitopeniji. Med zdravljenjem s tem zdravilom je treba bolnike s sindromom FCS pozorno spremljati za trombocitopenijo (glejte poglavje 4.2). Priporočila za prilagoditev pogostnosti spremljanja in odmerjanja so navedena v preglednici 1 (glejte poglavje 4.2).

Pri ravni trombocitov $< 75 \times 10^9/l$ je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z antitrombotičnimi zdravili/NSAID/antikoagulansi. Zdravljenje s temi zdravili je treba ukiniti pri ravni trombocitov $< 50 \times 10^9/l$ (glejte poglavje 4.5).

Bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma obvestijo svojega zdravnika, če se pri njih pojavijo kakršni koli znaki krvavitve, vključno s petehijami, spontanimi podplutbami, subkonjunktivalnimi krvavitvami ali drugimi neobičajnimi krvavitvami (vključno s krvavitvami iz nosu, krvavitvami iz dlesni, krvjo v blatu in nenavadno močnimi menstruacijskimi krvavitvami), tog vrat, atipičen hud glavobol ali kakršna koli dolgotrajna krvavitev.

Raven LDL-C

Pri zdravljenju z zdravilom Waylivra se lahko raven LDL-C zviša, vendar običajno ostane v normalnem območju.

Ledvična toksičnost

Ledvična toksičnost je bila ugotovljena po dajanju volanesorsena in drugih protismiselnih oligonukleotidov, ki se dajejo subkutano ali intravensko. Priporočeno je četrtletno spremljanje glede znakov nefrotoksičnosti z rutinsko preiskavo urina s testnim lističem. Ob pozitivni oceni je treba ledvično funkcijo oceniti z dodatnimi preiskavami, vključno z določitvijo ravni serumskega kreatinina in 24-urnim zbiranjem urina za kvantitativno določitev proteinurije in oceno očistka kreatinina. Če sta ugotovljena proteinurija ≥ 500 mg/24 ur ali zvišanje ravni serumskega kreatinina $\geq 0,3$ mg/dl ($26,5 \mu\text{mol/l}$), ki je $> \text{ZMN}$ (zgornja meja normale), ali če je očistek kreatinina, ocenjen po enačbi CKD-EPI, ≤ 30 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$, je treba zdravljenje prekiniti. Zdravljenje je treba do omenjenih potrditvenih preiskav prekiniti tudi ob vsakem kliničnem simptomu ali znaku okvare ledvic.

Hepatotoksičnost

Po dajanju drugih protismiselnih oligonukleotidov, ki se dajejo subkutano ali intravensko, je bilo opaženo zvišanje jetrnih encimov. Vsako četrtletje je treba z oceno serumskih jetrnih encimov in bilirubina spremljati hepatotoksičnost. Zdravljenje je treba prekiniti ob enkratnem zvišanju ravni ALT ali AST $> 8 \times \text{ZMN}$ ali zvišanju $> 5 \times \text{ZMN}$, ki traja ≥ 2 tedna, ali manjših zvišanj ravni ALT ali AST, ki so povezana s celokupnim bilirubinom $> 2 \times \text{ZMN}$ ali INR $> 1,5$. Zdravljenje je treba prekiniti tudi pri vsakem kliničnem simptomu ali znaku okvare jeter ali hepatitisa.

Imunogenost in vnetje

Prisotnosti protiteles proti zdravilu niso povezali z nobenim znakom spremenjenega varnostnega profila ali kliničnega odziva. Ob sumu na nastanek protiteles proti zdravilu s klinično pomembnim učinkom se obrnite na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom za posvetovanje o preiskavah za protitelesa.

Vnetje je treba spremljati s četrtletnim ocenjevanjem hitrosti sedimentacije eritrocitov (SR).

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek 285 mg, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kliničnih študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvedli.

Med volanesorsenom in substrati, induktorji ali zaviralci citokromov P450 (CYP) ali prenašalci zdravil ni pričakovati klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij. Ni znano, ali se ob znižanju ravni trigliceridov z volanesorsenom in morebitnem posledičnem zmanjšanju vnetja normalizira izražanje encimov CYP.

V kliničnih študijah kombiniranje tega zdravila s fibrati in ribjimi olji ni vplivalo na njegovo farmakodinamiko ali farmakokinetiko. Med kliničnim programom niso poročali o neželenih dogodkih, povezanih z medsebojnimi delovanji z drugimi zdravili, vendar pa to temelji na omejenih podatkih.

Učinek sočasne uporabe tega zdravila z alkoholom ali zdravili, za katera je znano, da lahko povzročijo hepatotoksičnost (npr. paracetamolom), ni znan. Če se pojavijo znaki in simptomi hepatotoksičnosti, je treba zdravljenje s hepatotoksičnim zdravilom prekiniti.

Antitrombotiki in zdravila, ki lahko zmanjšajo število trombocitov

Ni znano, ali se tveganje za krvavitev povečuje s sočasno uporabo volanesorsena in antitrombotikov ali zdravil, ki lahko zmanjšajo število trombocitov ali vplivajo na delovanje trombocitov.

Pri ravni trombocitov $< 75 \times 10^9/l$ je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z antitrombotiki/NSAID/antikoagulansi, pri ravni trombocitov $< 50 \times 10^9/l$ pa je treba zdravljenje s temi zdravili ukiniti (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi volanesorsena pri nosečnicah ni.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi volanesorsena bolje izogibati.

Dojenje

V nekliničnih študijah so bile ravni volanesorsena v mleku miši zelo nizke. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih so pokazali izločanje zelo majhnih ravni volanesorsena v mleko (glejte poglavje 5.3). Zaradi slabe peroralne biološke uporabnosti tega zdravila je malo verjetno, da bi te nizke koncentracije v mleku povzročile sistemsko izpostavljenost ob dojenju.

Ni znano, ali se volanesorseni ali presnovki izločajo v materino mleko.

Tveganja za novorojenčka/dojenčka ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Klinični podatki o učinku tega zdravila na plodnost pri človeku niso na voljo. Volanesorseni ni vplival na plodnost pri miših.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Volanesorseni nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih s sindromom FCS so bili med zdravljenjem najpogostejše poročani neželeni učinki zmanjšano število trombocitov, ki se je pojavilo pri 29 % bolnikov, trombocitopenija, ki se je pojavila pri 21 % bolnikov (glejte poglavje 4.4) in reakcije na mestu injiciranja, ki so se med ključnimi študijami pojavile pri 82 % bolnikov.

Preglednica neželenih učinkov

V preglednici 2 so predstavljeni neželeni učinki iz študij 3. faze pri bolnikih s sindromom FCS, ki so subkutano prejeli volanesorseni.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana

(pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Povzetek neželenih učinkov v kliničnih študijah pri bolnikih s sindromom FCS (n = 87)

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Trombocitopenija	Levkopenija Limfopenija Eozinofilija Imunska trombocitopenična purpura Spontani hematomi
Bolezni imunskega sistema		Imunizacijska reakcija PreobčutljivostSerumski boleznipodobna reakcija
Presnovne in prehranske motnje		Sladkorna bolezen
Psihiatrične motnje		Nespečnost
Bolezni živčevja	Glavobol	Sinkopa Hipestezija Predsinkopa Retinalna migrena Omotica Tremor
Očesne bolezni		Veznična krvavitev Zamegljen vid
Žilne bolezni		HipertenzijaKrvavitev Hematom Vročinski obliv
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		Dispneja Edem žrela Piskanje Epistaksa Kašelj Zamašen nos
Bolezni prebavil		Navzea Driska Bruhanje Napet trebuh Bolečina v trebuhu Suha usta Krvavitev iz dlesni Krvavitev v ustni votlini Povečanje obušesne slinavke Dispepsija Otekanje dlesni
Bolezni kože in podkožja		Eritem Pruritus Izpuščaj Koprivnica Hiperhidroza Petehije Ekhimoz Nočno potenje

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
		Papula Hipertrofija kože Otekanje obraza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Mialgija	Artralgija Bolečina v udih Artritis Mišično-skeletna bolečina Bolečina v hrbtu Bolečina v vratu Bolečina v čeljusti Mišični krči Togost sklepov Miozitis Periferni artritis
Bolezni sečil		Hematurija Proteinurija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Eritem na mestu injiciranja Bolečina na mestu injiciranja Oteklina na mestu injiciranja Obarvanje na mestu injiciranja Zatrdlina na mestu injiciranja Pruritus na mestu injiciranja Podplutba na mestu injiciranja Mrzlica Edem na mestu injiciranja	Hematom na mestu injiciranja Astenija Utrujenost Reakcija na mestu injiciranja Pireksija Hipestezija na mestu injiciranja Krvavitev na mestu injiciranja Toplota na mestu injiciranja Suhost na mestu injiciranja Bledica na mestu injiciranja Urtikarija na mestu injiciranja Vezikli na mestu injiciranja Splošno slabo počutje Občutek vročine Gripi podobna bolezen Neugodje na mestu injiciranja Vnetje na mestu injiciranja Tvorba na mestu injiciranja Edem Bolečina Parestezija na mestu injiciranja Krasta na mestu injiciranja Papula na mestu injiciranja Izpuščaj na mestu injiciranja Nekardialna bolečina v prsnem košu Krvavitev na mestu preboda žile
Preiskave	Zmanjšano število trombocitov	Znižana raven hemoglobina Zmanjšano število levkocitov Zvišana raven kreatinina v krvi Zvišana raven sečnine v krvi Zmanjšan ledvični očistek kreatinina Zvišana raven jetrnih encimov Zvišano mednarodno normalizirano razmerje

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
		Zvišana raven transaminaz
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		Kontuzija

Opis izbranih neželenih učinkov

Trombocitopenija

V ključni študiji 3. faze pri bolnikih s sindromom FCS (študija APPROACH) je bilo potrjeno zmanjšanje števila trombocitov pod normalno vrednost ($140 \times 10^9/l$) opaženo pri 75 % bolnikov s sindromom FCS, zdravljenih z volanesorsenom, in 24 % bolnikov, zdravljenih s placebom; potrjeno zmanjšanje števila trombocitov pod $100 \times 10^9/l$ je bilo opaženo pri 47 % bolnikov, zdravljenih z volanesorsenom, v primerjavi z nobenim bolnikom, zdravljenim s placebom. V študiji APPROACH sta bila med petimi bolniki, pri katerih je bilo zdravljenje opuščeno zaradi ravni trombocitov, dva bolnika s številom trombocitov $< 25 \times 10^9/l$, in trije s številom trombocitov med $50 \times 10^9/l$ in $75 \times 10^9/l$. V tej študiji so poročali tudi o zmanjšanju števila trombocitov pri 11 (33 %) bolnikih v primerjavi z 1 (3 %), o trombocitopeniji pa so poročali pri 4 (12 %) bolnikih v primerjavi z nobenim bolnikom, pri čemer je bila prva skupina zdravljena z volanesorsenom, druga pa je prejela placebo.

V neslepi podaljšani študiji (CS7) je bilo potrjeno zmanjšanje števila trombocitov pod normalno vrednost ($140 \times 10^9/l$) pri skupaj 52 (79 %) bolnikih, vključno s 37 (74 %) bolniki iz skupine, ki ni prejela predhodnega zdravljenja. Potrjeno zmanjšanje števila trombocitov na manj kot $100 \times 10^9/l$ so opazili pri 33 (50 %) bolnikih, vključno s 24 (48 %) bolniki iz skupine, ki ni prejela predhodnega zdravljenja. V neslepi podaljšani študiji je 11 bolnikov prekinilo zdravljenje zaradi trombocitopenije in s trombociti povezanimi dogodki. Pri nobenem od teh bolnikov se ni pojavila večja krvavitev in pri vseh se je število trombocitov normaliziralo po ukinitvi zdravila in dajanju glukokortikoidov, kadar je bilo to medicinsko indicirano. V sklopu te neslepe podaljšane študije so poročali o zmanjšanju števila trombocitov pri 16 (24 %) bolnikih, o trombocitopeniji pa so poročali pri 14 (21 %) bolnikih. Za združene podatke s študijo APPROACH in CS7 so poročali o zmanjšanju števila trombocitov pri 25 (29 %) bolnikih, o trombocitopeniji pa so poročali pri 18 (21 %) bolnikih.

Imunogenost

V kliničnih študijah 3. faze (CS16 in APPROACH) je bilo za protitelesa proti zdravilu pozitivnih 16 % oziroma 33 % bolnikov, zdravljenih 6 oziroma 12 mesecev. O povezanosti varnostnega profila ali kliničnega odziva s prisotnostjo protiteles proti zdravilu ni bilo nobenega dokaza, vendar pa to temelji na omejenih dolgoročnih podatkih (glejte poglavje 4.4).

Reakcija na mestu injiciranja

Reakcija na mestu injiciranja, opredeljena kot katera koli kožna reakcija na mestu injiciranja, ki traja dlje kot dva dni, se je v študiji APPROACH in zdravljenju z volanesorsenom pojavila pri 79 % bolnikov, in pri 81 % bolnikov, ki so sodelovali pri neslepi podaljšani študiji (CS7). Reakcije na mestu injiciranja so se v obeh študijah pojavile pri 80 % bolnikov, zdravljenih z volanesorsenom. Te lokalne reakcije so bile večinoma blage in so običajno obsegale enega ali več od naslednjih pojavov: eritem, bolečina, pruritus ali lokalno otekanje. V študiji APPROACH se reakcije na mestu injiciranja niso pojavile pri vseh injekcijah in so zahtevale prekinitev zdravljenja pri enem bolniku in enem iz neslepe podaljšane študije (CS7).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

S prevelikim odmerjanjem tega zdravila ni kliničnih izkušenj. Pri prevelikem odmerjanju je treba bolnike natančno opazovati in jim nuditi ustrezno podporno oskrbo. Simptomi prevelikega odmerjanja naj bi bili omejeni na konstitucionalne simptome in reakcije na mestu injiciranja.

Koristnost hemodialize je malo verjetna, saj se volanesorsen hitro porazdeli v celice.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, druga zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, oznaka ATC: C10AX18

Mehanizem delovanja

Volanesorsen je protismiselni oligonukleotid, zasnovan za zaviranje tvorbe apoC-III, beljakovine, za katero je znano, da uravnava presnovo trigliceridov ter jetrni očistek hilomikronov in drugih s trigliceridi bogatih lipoproteinov. Selektivna vezava volanesorsena na informacijsko ribonukleinsko kislino (mRNA) za apoC-III v 3' neprevedeni regiji na baznih mestih od 489 do 508 povzroči razgradnjo mRNA. Ta vezava prepreči prevajanje beljakovine apoC-III, s čimer odstrani zaviralec očistka trigliceridov in omogoči presnovo po poti, neodvisni od LPL.

Farmakodinamični učinki

Učinki zdravila Waylivra na lipidne parametre

V študiji APPROACH, klinični študiji 3. faze pri bolnikih s sindromom FCS, je zdravilo Waylivra na tešče znižalo raven trigliceridov, celokupnega holesterola, ne-HDL holesterola, apoC-III, apoB-48 in hilomikronskih trigliceridov ter zvišalo raven LDL-C, HDL-C in apoB (glejte preglednico 3).

Preglednica 3: Povprečna začetna vrednost in odstotna sprememba lipidnih parametrov od začetne vrednosti do 3. meseca

Lipidni parameter (g/l za apoC-III, apoB, apoB-48; mmol/l za holesterol, trigliceride)	Placebo (n = 33)		Volanesorsen 285 mg (n = 33)	
	Začetna vrednost	Sprememba v %	Začetna vrednost	Sprememba v %
Trigliceridi	24,3	+24 %	25,6	-72 %
Celokupni holesterol	7,3	+13 %	7,6	-39 %
LDL-C	0,72	+7 %	0,73	+139 %
HDL-C	0,43	+5 %	0,44	+45 %
Ne-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 %
Hilomikronski trigliceridi	20	+38 %	22	-77 %

Srčna elektrofiziologija

Pri koncentraciji zdravila, enaki 4,1-kratni najvišji plazemski koncentraciji zdravila (C_{maks}) največjega priporočenega odmerka (285 mg v subkutani injekciji), volanesorsen ni podaljšal s srčno frekvenco korigiranega intervala QT (QTc).

Klinična učinkovitost in varnost

Študija APPROACH pri bolnikih s sindromom FCS

Študija APPROACH je randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana 52-tedenska multicentrična klinična študija pri 66 bolnikih s sindromom FCS, ki je ocenjevala volanesorsen v odmerku 285 mg v obliki subkutane injekcije (33 zdravljenih z volanesorsenom, 33 s placebom). Glavni vključitveni kriteriji so bili diagnoza sindroma FCS (hiperlipoproteinemija tipa 1) v kombinaciji z anamnezo hilomikronemije, dokazane z dokumentacijo mlečnega seruma ali dokumentacijo meritve TG na tešče ≥ 880 mg/dl.

Diagnoza sindroma FCS je zahtevala dokumentacijo vsaj enega od naslednjih meril:

- a) Potrjeni homozigot, sestavljeni heterozigot ali dvojni heterozigot za znane mutacije z izgubo funkcije v genih, ki povzročajo tip 1 (npr. LPL, APOC2, GPIHBP1 ali LMF1)
- b) Postheparinska plazemska LPL aktivnost ≤ 20 % normalne.

Iz študije so bili izključeni bolniki, ki so do 2 leti pred presejanjem jemali zdravilo Glybera.

Devetnajst od 33 bolnikov v skupini, zdravljeni z volanesorsenom, je zaključilo 12 mesecev študijskega zdravljenja. Pri trinajstih od teh bolnikov je bilo treba med študijo prilagoditi odmerke ali zdravljenje začasno ustaviti. Od teh 13 je bilo zdravljenje začasno ustavljeno pri petih, pri petih je bil prilagojen odmerek, pri treh pa je bilo začasno ustavljeno zdravljenje in prilagojen odmerek.

Srednja starost je bila 46 let (razpon od 20 do 75 let; 5 bolnikov ≥ 65 let); 45 % je bilo moških; 80 % jih je bilo bele, 17 % jih je bilo azijske in 3 % so bili drugih ras. Povprečni indeks telesne mase je bil 25 kg/m^2 . O anamnezi dokumentiranega akutnega pankreatitisa so poročali pri 76 % bolnikov, o anamnezi diabetesa pa pri 15 % bolnikov; 21 % bolnikov je imelo v anamnezi retinalno lipemijo, 23 % pa jih je imelo v anamnezi eruptivne ksantome. Mediana starost ob postavitvi diagnoze je bila 27 let, 23 % pa jih ni imelo znane mutacije, povezane s sindromom FCS.

Ob vstopu v študijo je 55 % bolnikov jemalo zdravila za zniževanje lipidov (48 % jih je prejelo fibrato, 29 % ribja olja, 20 % zaviralce HMG-CoA reduktaze), 27 % jih je jemalo protibolečinska zdravila, 20 % jih je jemalo zaviralce agregacije trombocitov, 14 % pa jih je jemalo prehranska dopolnila. Osnovna terapija za zniževanje ravni lipidov je v celotni študiji ostala nespremenjena. Bolnikom je bilo prepovedano, da bi v štirih tednih pred presejanjem ali med študijo prejeli plazemsko aferezo; 11 % bolnikov je pred tem prejelo gensko zdravljenje pomanjkanja lipoproteinske lipaze (tj. alipogentiparvovek), povprečno 8 let pred začetkom te študije. Po šesttedenskem uvajalnem prehranskem obdobju je bila povprečna vrednost trigliceridov na tešče 2.209 mg/dl ($25,0 \text{ mmol/l}$). Upoštevanje diete in omejeno uživanje alkohola so med študijo krepili z rednim svetovanjem.

Ob uporabi zdravila Waylivra se je v primerjavi s placebom raven trigliceridov statistično pomembno zmanjšala do primarnega izida učinkovitosti, opredeljenega kot odstotna sprememba ravni trigliceridov na tešče od izhodišča do 3. meseca, prav tako pa se je v 52-tedenskem obdobju zdravljenja v analizi *post hoc* zmanjšala incidenca pankreatitisa (preglednica 4).

Ob primarnem izidu učinkovitosti je bila odstotna razlika povprečne ravni trigliceridov na tešče med zdravljenjem z volanesorsenom ali placebom -94 % (95% IZ: -122 %, -67 %; $p < 0,0001$), z zmanjšanjem za -77 % od začetne vrednosti (95% IZ: -97 %, -56 %) pri bolnikih, ki so prejeli volanesorsen, in povečanjem za 18 % od začetne vrednosti (95% IZ: -4 %, 39 %) pri bolnikih, ki so prejeli placebo (preglednica 4).

Preglednica 4: Povprečna sprememba od začetne vrednosti trigliceridov na tešče v 3. fazi s placebom nadzorovane študije pri bolnikih s sindromom FCS v 3. mesecu (študija APPROACH)

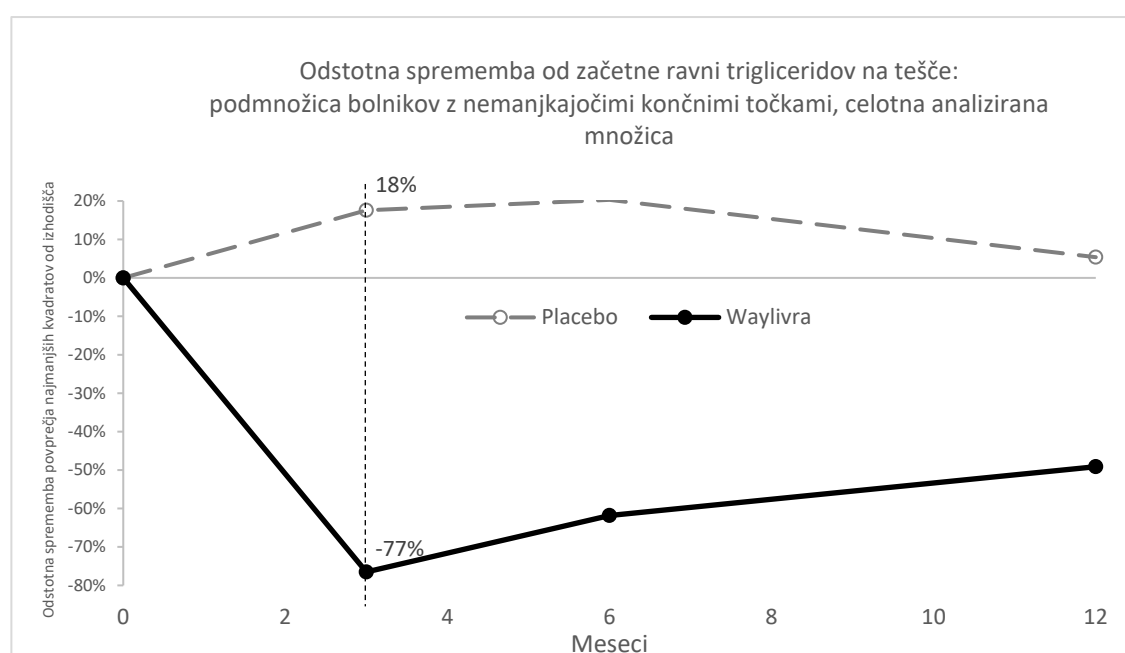
	Placebo (n = 33)	Volanesorsen 285 mg (n = 33)	Relativna razlika v spremembi v primerjavi s placebom
Sprememba povprečja najmanjših kvadratov v odstotkih (95% IZ)	+18 % (-4, 39)	-77 % (-97, -56)	-94 %* (-122, -67)
Absolutna sprememba povprečja najmanjših kvadratov (95% IZ) mg/dl ali mmol/l	+92 (-301, +486) mg/dl +1 (-3, +5) mmol/l	-1.712 (-2.094, -1.330) mg/dl -19 (-24, -15) mmol/l	-1.804 (-2.306, -1.302) mg/dl -20 (-26, -15) mmol/l

*p-vrednost < 0,0001 (primarni izid učinkovitosti)

Razlika = sprememba povprečja najmanjših kvadratov [za volanesorsen v odstotkih – za placebo v odstotkih] (model ANCOVA)

Začetek zmanjšanja je bil hiter; ločitev od placeba je bila vidna že po štirih tednih, največji odziv pa je bil viden po 12 tednih, s klinično in statistično pomembnim zmanjšanjem trigliceridov, ki se je ohranilo več kot 52 tednov (slika 1). Povprečna odstotna sprememba ravni trigliceridov na tešče se je med skupinama bolnikov, zdravljenih z volanesorsenom in placebom, po 3, 6 in 12 mesecih pomembno razlikovala; skupina bolnikov z volanesorsenom je vključevala bolnike, ki niso prejeli vseh odmerkov volanesorsena, vendar pa so v 52-tedenski študiji prihajali na preglede. V učinku zdravljenja ni bilo pomembnih razlik med stratifikacijskimi dejavniki prisotnosti ali odsotnosti sočasnega jemanja omega-3-maščobnih kislin ali fibratov.

Slika 1: Odstotna sprememba povprečja najmanjših kvadratov za raven trigliceridov na tešče v študiji 3. faze pri bolnikih s sindromom FCS (APPROACH)



Prikazana je odstotna sprememba povprečja najmanjših kvadratov od začetne vrednosti za trigliceride na tešče.

Razlika = sprememba povprečja najmanjših kvadratov [za volanesorsen v odstotkih – za placebo v odstotkih] (model ANCOVA)

p-vrednost modela ANCOVA < 0,0001 po treh (primarni izid učinkovitosti), šestih in dvanajstih mesecih

V preglednici 5 so predstavljeni dodatni izidi učinkovitosti za spremembe trigliceridov. Pri večini bolnikov, ki so prejeli volanesorsen, se je raven trigliceridov klinično pomembno zmanjšala.

Preglednica 5: Dodatni izidi glede spremembe trigliceridov v študiji APPROACH (primarni izid po treh mesecih)

Parameter po treh mesecih^a	Placebo (n = 31)	Volanesorsen 285 mg (n = 30)
Odstotek bolnikov ^b s plazemsko ravni trigliceridov na tešče < 750 mg/dl (8,5 mmol/l)*	10 %	77 %
Odstotek bolnikov ^c z ≥ 40 -odstotnim zmanjšanjem ravni trigliceridov na tešče**	9 %	88 %

^a Izid po treh mesecih je bila opredeljen kot povprečje ocene na tešče v 12. (78. dan) in 13. tednu (85. dan). Če je 1. obisk manjkal, je bil kot končna točka uporabljen drugi obisk.

^b Imenovalec za odstotni izračun je bilo skupno število bolnikov v FAS, ki so imeli v vsaki skupini zdravljenja začetne trigliceride na tešče ≥ 750 mg/dl (ali 8,5 mmol/l).

^c Imenovalec za odstotni izračun je bilo skupno število bolnikov v vsaki skupini zdravljenja.

* p-vrednost = 0,0001

**p-vrednost < 0,0001

P-vrednosti iz modela logistične regresije, v katerem so bili dejavniki zdravljenje, prisotnost pankreatitisa in sočasno jemanje omega-3-maščobnih kislin in/ali fibratov, logaritemsko preoblikovana izhodiščna raven trigliceridov na tešče pa je bila kovariata.

V študiji APPROACH je bila številčna pojavnost pankreatitisa pri bolnikih, zdravljenih z volanesorsenom, manjša kot pri uporabi placeba (trije bolniki in štirje dogodki pri 33 bolnikih, zdravljenih s placebom, v primerjavi z enim bolnikom in enim dogodkom pri 33 bolnikih, zdravljenih z volanesorsenom).

Analiza bolnikov z anamnezo ponavljajočih se epizod pankreatitisa (≥ 2 dohodka v petih letih pred 1. dnevom študije) je pokazala pomembno zmanjšanje števila napadov pankreatitisa pri bolnikih, zdravljenih z volanesorsenom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom ($p = 0,0242$). V skupini bolnikov, zdravljenih z volanesorsenom, od sedmih bolnikov, ki so imeli v predhodnih petih letih 24 napadov pankreatitisa, noben bolnik ni imel v 52-tedenskem obdobju zdravljenja napada pankreatitisa. V skupini bolnikov, zdravljenih s placebom, so imeli od štirih bolnikov, ki so imeli 17 napadov pankreatitisa v predhodnih petih letih, trije bolniki v 52-tedenskem obdobju zdravljenja štiri napade pankreatitisa.

Neslepa podaljšana študija pri bolnikih s sindromom FCS

CS7 je multicentrična neslepa podaljšana študija 3. faze, zasnovana za oceno varnosti in učinkovitosti odmerjanja in podaljšanega odmerjanja volanesorsena pri bolnikih s sindromom FCS. Vsi vključeni bolniki so sodelovali v študiji APPROACH, v študiji CS16 ali pa so bili novi bolniki s sindromom FCS in so zaradi razlogov varnosti in prenašanja zdravila, določenih v njihovi indeksni študiji, pred prejemom 285 mg volanesorsena enkrat na teden ali manj pogosto opravili kvalifikacijski pregled. V okviru te študije je bilo zdravljenih skupno 68 bolnikov, od tega 51 bolnikov v skupini, ki ni prejela predhodnega zdravljenja in 14 bolnikov, ki so bili zdravljeni z volanesorsenom iz študije CS6, 3 pa z

volanesorsenom iz študije CS16. Pri 50 bolnikih je bilo zdravljenje začasno ustavljeno, pri 45 je bila potrebna prilagoditev odmerka, pri 41pa je bilo zdravljenje začasno ustavljeno in odmerek prilagojen.

Podatki iz študije CS7 so navedeni v preglednici 6. Odstotna sprememba ravni trigliceridov na tešče od začetne vrednosti v indeksni študiji do tretjega meseca neslepe študije je bila za bolnike, zdravljeni z volanesorsenom v študijah APPROACH in CS16, -49,2 % oziroma -64,9 %. Odstotna sprememba ravni trigliceridov na tešče od začetne vrednosti v indeksni študiji do šestega, dvanajstega in štiriindvajsetega meseca neslepe študije je bila pri bolnikih, zdravljenih z volanesorsenom v študiji APPROACH, -54,8 %, -35,1 % oziroma -50,2 %.

Preglednica 6: Povzetek ravni trigliceridov na tešče (povprečje (SD, SEM), mg/dl) skozi čas v študiji CS7 (N=68)

Časovna točka	Skupina, ki ni prejela predhodnega zdravljenja (izhodišče v neslepi študiji ^a , n = 51)			Skupina, zdravljena z volanesorsenom v študiji APPROACH (izhodišče v indeksni študiji ^a , n = 14)			Skupina, zdravljena z volanesorsenom v študiji CS16 (izhodišče v indeksni študiji ^a , n = 3)		
	n	Opazovana vrednost	odstotek spremembe od izhodišča	n	Opazovana vrednost	odstotek spremembe od izhodišča	n	Opazovana vrednost	odstotek spremembe od izhodišča
Izhodišče ^a	51	2341 (1193; 167)	-	14	2641 (1228; 328)	-	3	2288 (1524; 880)	-
3. mesec	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. mesec	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. mesec	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. mesec	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. mesec	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. mesec	21	1331 (873; 190)	-40,5 (47,4; 10,3)	5	1826 (1743; 780)	-50,2 (32,2; 14,4)	2	1198 (1177; 832)	-26,3 (56,0; 39,6)

^a Začetne vrednosti skupine, ki ni prejela predhodnega zdravljenja, so bile pridobljene iz neslepe študije CS7, začetna vrednost za skupini bolnikov, zdravljenih z volanesorsenom v študijah APPROACH in CS16 pa je bila pridobljena v ustrezni indeksni študiji.

Starejša populacija

Klinične študije so vključevale štiri bolnike s sindromom FCS, stare 65 let, ki so bili z volanesorsenom zdravljeni v randomiziranih kontrolnih študijah (študija 2. faze CS2, en bolnik; trije bolniki v študiji APPROACH), in šest bolnikov, starih 65 let ali več, v neslepi podaljšani študiji (CS7). Med temi in mlajšimi bolniki ni bila opažena nobena splošna razlika v varnosti ali učinkovitosti, vendar so podatki za to subpopulacijo omejeni.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z volanesorsenom za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju sindroma družinske hilomikronemije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po subkutani injekciji je najvišja plazemska koncentracija volanesorsena običajno dosežena v dveh do štirih urah. Absolutna biološka uporabnost volanesorsena po enkratnem subkutanem dajanju je približno 80-odstotna (najverjetneje je višja, ker je bila uporabljena AUC (*Area Under Curve* – površina pod krivuljo) od 0 do 24 ur, volanesorsen pa ima razpolovni čas > 2 tednov).

Po odmerku 285 mg enkrat na teden pri bolnikih s sindromom FCS je ocenjena geometrijska sredina (koeficient variacije odstotka geometrijske sredine) v stanju dinamičnega ravnovesja C_{maks} pri bolnikih, ki ostanejo negativni za protitelo proti zdravilu, enaka 8,92 µg/ml (35 %), AUC_{0-168h} je 136 µg·h/ml (38 %), C_{min} je 127 ng/ml (58 %). Ob alternativni shemi odmerjanja 285 mg volanesorsena enkrat na vsaka dva tedna je dosežen C_{min} približno 58,0 ng/ml, C_{maks} in AUC pa sta podobna kot pri shemi odmerjanja enkrat na teden.

Porazdelitev

Volanesorsen se je po subkutanem ali intravenskem dajanju pri vseh proučevanih vrstah porazdelil hitro in široko. Ocenjeni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) pri bolnikih s sindromom FCS je 330 l. Volanesorsen se močno veže na beljakovine človeške plazme (> 98 %), vezava pa je neodvisna od koncentracije.

Študije *in vitro* so pokazale, da volanesorsen ni substrat ali zaviralec glikoproteina P (P-gp), proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP), polipeptidnih prenašalcev organskih anionov (OATP1B1, OATP1B3), iztočne črpalke žolčnih soli (BSEP), organskih kationskih prenašalcev (OCT1, OCT2) ali prenašalcev organskih anionov (OAT1, OAT3).

Biotransformacija

Volanesorsen ni substrat za presnovo prek CYP in se v tkivih presnavlja z endonukleazami, pri čemer se tvorijo krajši oligonukleotidi, ki so nato substrati za dodatno presnovo z eksonukleazami. Prevladujoča komponenta v obtoku je nespremenjeni volanesorsen.

Študije *in vitro* kažejo, da volanesorsen ni zaviralec encimov CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A4 ali induktor encimov CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4.

Izločanje

Izločanje vključuje tako presnovo v tkivih kot tudi izločanje v urin. Izločanje nespremenjenega zdravila je bilo pri ljudeh omejeno, in sicer se je v 24 urah po subkutanem odmerku izločilo manj kot 3 odstotke danega subkutanega odmerka. Nespremenjeno zdravilo in presnovki z od 5- do 7-merno skrajšano verigo so predstavljali približno 26 % oziroma 55 % oligonukleotidov, ki so se izločili z urinom. Po subkutanem dajanju je končni razpolovni čas izločanja približno od 2 do 5 tednov.

Pri živalih je bilo izločanje volanesorsena počasno in je pretežno potekalo z izločanjem prek sečil, kar odraža hiter plazemski očistek predvsem v tkiva. V človeškem urinu so bili ugotovljeni volanesorseni in krajši oligonukleotidni presnovki (predvsem 7-merni presnovki (nastali z delecijami 3' ali 5')).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika enkratnih in večkratnih odmerkov volanesorsena pri zdravih prostovoljcih in bolnikih s hipertrigliceridemijo je pokazala, da je C_{maks} volanesorsena v območju od 100 do 400 mg sorazmeren odmerku in da je AUC v istem območju odmerkov nekoliko večja kot pa le sorazmerna odmerku. Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo približno 3 mesece po uvedbi volanesorsena. Po tedenskem subkutanem dajanju odmerka od 200 do 400 mg volanesorsena je bilo ugotovljeno kopičenje C_{min} (od 7- do 14-kratno) in le malo ali nič povečanja C_{maks} ali AUC. Pri odmerku od 50 do 100 mg je bilo pri AUC in C_{maks} ugotovljenega nekaj kopičenja. Ker bo bolnik prejemal odmerek 285 mg na vsaka dva tedna ali 142,5 mg tedensko, je v kliničnem okolju ob večkratnem odmerjanju pričakovati le malo povečanja C_{maks} ali AUC.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Analiza populacijske farmakokinetike kaže, da blaga ali zmerna okvara ledvic nima klinično pomembnega vpliva na sistemsko izpostavljenost volanesorsenu. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic podatki niso na voljo.

Okvara jeter

Farmakokinetika volanesorsena pri bolnikih z okvaro jeter ni znana.

Starost, spol, telesna masa in rasa

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bilo ugotovljeno, da starost, telesna masa, spol ali rasa nimajo klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost volanesorsenu. Za osebe, starejše od 75 let, so na voljo le omejeni podatki.

Tvorba protiteles proti volanesorsenu, ki vpliva na farmakokinetiko

Kaže, da tvorba vezavnih protiteles proti volanesorsenu poveča celokupni C_{min} od 2- do 19-krat.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti, karcinogenosti ali toksičnosti za reprodukcijo in razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri študijah ponavljajočih se odmerkov na opicah *Cynomolgus* so opazili od odmerka in časa odvisno zmanjšanje števila trombocitov. Zmanjšanje je bilo postopno, neodvisno in ni doseglo škodljivih ravni. Pri posameznih opicah je bila v 9-mesečnih študiji zdravljenih skupin pri klinično pomembnih izpostavljenostih ugotovljena huda trombocitopenija, prav tako pa so jo opazili v kliničnih študijah. Število trombocitov se ni akutno zmanjšalo in je padlo pod 50.000 celic/ μ l. Po prenehanju zdravljenja se je spet povečalo, po ponovni uvedbi zdravljenja pa se je pri nekaterih opicah spet zmanjšalo pod 50.000 celic/ μ l. Zmanjšano število trombocitov je bilo opaženo tudi v študijah ponavljajočih odmerkov pri glodavcih. Mehanizem nastanka opažene trombocitopenije trenutno ni znan.

V nekliničnih študijah so bile ravni volanesorsena v mleku doječih miši zelo nizke. Koncentracije v mleku doječih miši so bile več kot 800-krat nižje od efektivne tkivne koncentracije v jetrih matere. Zaradi slabe peroralne biološke uporabnosti volanesorsena je malo verjetno, da bi te nizke koncentracije v mleku povzročile sistemsko izpostavljenost ob dojenju (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)
klorovodikova kislina (za prilagoditev pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

To zdravilo se lahko vzame iz hladilnika in hrani v originalni škatli pri sobni temperaturi (pod 30 °C) do šest tednov. V tem šesttedenskem obdobju se lahko hrani ohlajeno ali pri sobni temperaturi (do 30 °C). Če zdravilo ni uporabljeno v šestih tednih po tem, ko je prvič vzeto iz hladilnika, ga je treba nemudoma zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Enoodmerna napolnjena injekcijska brizga iz stekla tipa I, s silikoniziranim klorobutilnim gumijastim zamaškom in pritrjeno iglo s pokrovčkom, napolnjena z 1,5 ml raztopine.

Pakiranje z eno napolnjeno injekcijsko brizgo ali pakiranje po več enot, ki vsebuje štiri (štiri pakiranja po 1) napolnjene brizge.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo je treba pred dajanjem vizualno pregledati. Raztopina mora biti bistra in brezbarvna do rahlo rumena. Če je raztopina motna ali vsebuje vidne delce, se vsebina ne sme injicirati, zdravilo pa je treba vrniti v lekarno.

Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo uporabite samo enkrat, nato pa jo skladno s smernicami zavržite v vsebnik za ostre odpadke.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA(ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/19/1360/001

EU/1/19/1360/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 03. maj 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 04. april 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) zdravila, odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
 - ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganje, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- ### **• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Waylivra na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa. Cilj izobraževalnega programa je zagotavljanje informacij o tveganjih za trombocitopenijo in krvavitve, svetovanje o spremljanju števila trombocitov in zagotavljanje informacij o algoritmu prilagajanja pogostosti odmerjanja.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer se zdravilo Waylivra trži, vsi zdravstveni delavci, bolniki in skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo

predpisovali, izdajali in uporabljali zdravilo Waylivra, imeli dostop oziroma prejeli paket izobraževalnih gradiv, ki vključuje:

- Izobraževalno gradivo za zdravnika,
- paket informacij za bolnike.
- **Izobraževalno gradivo za zdravnika** mora vsebovati:
 - povzetek glavnih značilnosti zdravila,
 - vodnik za zdravstvene delavce.
- **Vodnik za zdravstvene delavce** mora vsebovati naslednje ključne elemente:
 - Ustrezne informacije o trombocitopeniji in hudih krvavitvah.
 - Podrobnosti o populaciji, pri kateri je tveganje za trombocitopenijo in krvavitve večje (npr. za težje od 70 kg), in bolnike, pri katerih je zdravilo Waylivra kontraindicirano (tj. bolniki s kronično ali nepojasnjeno trombocitopenijo).
 - Priporočila za spremljanje trombocitov, vključno s priporočili o prilagajanju odmerka, pred zdravljenjem in po njem.
 - Da morajo biti bolniki seznanjeni z možnostjo trombocitopenije in da morajo v primeru znakov krvavitve nemudoma poiskati zdravniško pomoč. Bolnike je treba opomniti, naj preberejo navodilo za uporabo in vodnik za bolnike in skrbnike.
 - Trajanje vsakega predpisanega zdravljenja mora biti sorazmerno s pogostostjo odmerjanja in spremljanja zdravljenja z volanesorsenom ter mora spodbujati upoštevanje navodil.
 - Informacije o registru bolezni FCS in študiji o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS) ter pomenu prispevanja k zadevnim študijam.
- **Paket informacij za bolnika** mora vsebovati:
 - navodilo za uporabo,
 - vodnik za bolnike in skrbnike.
- **Vodnik za bolnike in skrbnike** mora vsebovati naslednja ključna sporočila:
 - Ustrezne informacije o trombocitopeniji in hudih krvavitvah.
 - Pomembnost spremljanja ravni trombocitov.
 - Možno potrebo po prilagajanju odmerka ali premorih med zdravljenjem glede na izvide preiskav trombocitov.
 - Potrebo s seznanjenostjo z znaki trombocitopenije in pozornostjo glede njihovega pojava ter s pomenom takojšnjega iskanja pomoči zdravstvenega delavca.
 - Informacije o registru bolezni FCS in študiji PASS ter spodbudo k sodelovanju pri teh študijah.
 - Poročanje zdravstvenemu delavcu o vsakršnem neželenem učinku zdravila.

E. OBVEZNOST IZVAJANJA UKREPOV PO IZDAJI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS): vlagatelj mora izvesti in predložiti rezultate na register oprte študije za oceno varnosti zdravila Waylivra glede trombocitopenije in krvavitve (vključno s pojavnostjo, resnostjo in izidi) pri bolnikih s sindromom FCS, skladno s priporočili in algoritmom za odmerjanje, in raziskati compliantnost z zahtevami za spremljanje ravni trombocitov in prilagajanje odmerka. Vlagatelj bo zagotovil dolgoročno spremljanje bolnikov v registru.	4. četrtnje leta 2028

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA – POSAMEZNO PAKIRANJE****1. IME ZDRAVILA**

Waylivra 285 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
volanesorsen

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml vsebuje 200 mg natrijevega volanesorsenata, kar ustreza 190 mg volanesorsena.
Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 285 mg volanesorsena v 1,5 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Voda za injekcije, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje
Napolnjena injekcijska brizga

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za subkutano uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte. Zdravilo lahko hranite pri sobni temperaturi do 6 tednov.
Datum prve odstranitve iz hladilnika:

Brizgo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Waylivra

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA – PAKET Z MODRIM OKENCEM****1. IME ZDRAVILA**

Waylivra 285 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
volanesorsen

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml vsebuje 200 mg natrijevega volanesorsenata, kar ustreza 190 mg volanesorsena.
Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 285 mg volanesorsena v 1,5 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Voda za injekcije, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Paket: 4 (4 pakiranja po 1) napolnjene injekcijske brizge

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za subkutano uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte. Zdravilo lahko hranite pri sobni temperaturi do 6 tednov.
Brizgo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Waylivra

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NOTRANJA ŠKATLA – PAKET BREZ MODREGA OKENCA****1. IME ZDRAVILA**

Waylivra 285 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
volanesorsen

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml vsebuje 200 mg natrijevega volanesorsenata, kar ustreza 190 mg volanesorsena.
Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 285 mg volanesorsena v 1,5 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Voda za injekcije, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Napolnjena injekcijska brizga. Sestavni del paketa, ni je mogoče prodati ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za subkutano uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte. Zdravilo lahko hranite pri sobni temperaturi do 6 tednov.
Datum prve odstranitve iz hladilnika:

Brizgo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Waylivra

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Waylivra 285 mg injekcija
volanesorsen
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1,5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Waylivra 285 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi volanesorsen

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko prispevate k temu tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Waylivra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Waylivra
3. Kako uporabljati zdravilo Waylivra
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Waylivra
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Waylivra in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Waylivra vsebuje učinkovino volanesorsen, ki pomaga pri zdravljenju bolezni, imenovane sindrom družinske hilomikronemije (FCS). Sindrom FCS je genetska bolezen, ki povzroča nenormalno visoke ravni maščob, imenovanih trigliceridi, v krvi. To lahko privede do vnetja trebušne slinavke, kar povzroča hude bolečine. Zdravilo Waylivra skupaj z nadzorovano prehrano z nizko vsebnostjo maščob pomaga zniževati ravni trigliceridov v krvi.

Zdravilo Waylivra se lahko daje po tem, ko ste že prejeli druga zdravila za zniževanje ravni trigliceridov v krvi in ta niso imela večjega učinka.

Zdravilo Waylivra boste prejeli le, če bo z genetskimi preiskavami potrjeno, da imate FCS in je vaše tveganje za pankreatitis ocenjeno kot zelo veliko.

Med zdravljenjem z zdravilom Waylivra morate še naprej uživati prehrano z zelo nizko vsebnostjo maščob, ki vam jo je predpisal zdravnik.

To zdravilo je namenjeno bolnikom, starim 18 let ali več.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Waylivra

Ne uporabljajte zdravila Waylivra:

- če ste alergični na volanesorsen ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);

- če imate stanje, imenovano trombocitopenija, kar pomeni, da imate v krvi zelo nizko število trombocitov (manj kot $140 \times 10^9/l$). To lahko opazite, če se poškodujete do krvavitve in je za ustavitev krvavitve potreben daljši čas (več kot od 5 do 6 minut pri opraskanini kože). Zdravnik bo pred uvedbo zdravila to preveril s preiskavo. Do takrat morda ne boste vedeli, da imate to stanje ali kaj bi ga lahko povzročilo.

Če za vas velja kar koli od navedenega ali o tem niste prepričani, se pred uporabo zdravila Waylivra pogovorite z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Waylivra se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če imate ali ste imeli katero koli od naslednjih zdravstvenih težav:

- Zelo visoko raven trigliceridov, ki ni posledica sindroma FCS.
- Nizko število trombocitov, vrste krvnih celic, ki z medsebojnim zlepljanjem pomagajo pri strjevanju krvi (trombocitopenija); preden začnete uporabljati to zdravilo, bo zdravnik opravil preiskavo krvi, s katero bo preveril število trombocitov v vaši krvi.
- Kakršne koli težave z jetri ali ledvicami.

Preiskave krvi

Preden začnete uporabljati to zdravilo, bo zdravnik opravil preiskavo krvi, s katero bo preveril število krvnih celic, po začetku uporabe zdravila pa bo s preiskavo število redno preverjal.

Če imate kakršne koli znake nizkega števila trombocitov v krvi, kakršni so neobičajna ali dolgotrajna krvavitve, rdeče lise na koži (imenovane petehije), nepojasnjene podplutbe, krvavitve, ki se ne ustavijo, ali krvavitve iz nosu ali če se pri vas pojavi tog vrat ali hud glavobol, morate takoj obiskati zdravnika.

Zdravnik lahko vsake 3 mesece opravi tudi preiskavo krvi za preverjanje znakov okvare jeter. Če imate kakršne koli znake okvare jeter, kot so porumenela koža in zrkla, bolečina ali otekanje trebuha, slabost ali občutek slabosti, zmedenost ali splošen občutek slabega počutja, nemudoma obiščite zdravnika.

Po potrebi lahko vaš zdravnik spremeni pogostost vašega jemanja tega zdravila ali zdravilo za določen čas ukine. Za določitev, ali morate nadaljevati zdravljenje z zdravilom Waylivra ali ne, bo morda potreben posvet z zdravnikom, specializiranim za bolezni krvi.

Preiskave urina

Zdravnik lahko vsake 3 mesece opravi preiskavo urina in/ali krvi za preverjanje znakov okvare ledvic. Če imate kakršne koli znake okvare ledvic, kot so otekanje gležnjev, nog in stopal, odvajanje manjše količine urina, kot je običajno, kratka sapa, občutek slabega počutja, zmedenost in občutek velike utrujenosti ali zaspanost, morate nemudoma obiskati zdravnika.

Prehrana

Preden začnete uporabljati to zdravilo, morate biti na dieti, namenjeni znižanju ravni trigliceridov v krvi.

Pomembno je, da se med uporabo zdravila Waylivra še naprej držite te diete.

Otroci in mladostniki

Ne uporabljajte zdravila Waylivra, če ste mlajši od 18 let. Pri bolnikih, mlajših od 18 let, zdravila Waylivra niso proučevali.

Druga zdravila in zdravilo Waylivra

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Pomembno je, da zdravniku poveste, če se že zdravite s čimer koli od naslednjega:

- zdravila za preprečevanje krvnih strdkov, npr. acetilsalicilna kislina, dipiridamol ali varfarin;

- druga zdravila, ki lahko vplivajo na strjevanje krvi, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, kot so ibuprofen, zdravili za preprečevanje srčnega infarkta in kapi, kot so klopidoogrel, tikagrelor in prasugrel, antibiotiki, kot je penicilin, zdravili, kot sta ranitidin (uporablja se za zmanjševanje izločanja želodčne kisline) in kinin (uporablja se za zdravljenje malarije);
- zdravila, ki lahko povzročijo težave z jetri, npr. paracetamol.

Zdravilo Waylivra skupaj z alkoholom

Učinek uporabe zdravila Waylivra z alkoholom ni znan. Med zdravljenjem s tem zdravilom se morate zaradi tveganja za težave z jetri izogibati alkoholu.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden uporabite to zdravilo. Priporočljivo je, da se med nosečnostjo izogibate uporabi zdravila Waylivra.

Ni znano, ali se zdravilo Waylivra izloča v materino mleko. Priporočljivo je, da se o dojenju pogovorite z zdravnikom, da ugotovite, kaj je najbolje za vas in vašega otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Waylivra nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Waylivra

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Preden boste prejeli to zdravilo, bo zdravnik izključil druge vzroke visokih ravni trigliceridov, kot so diabetes ali težave s ščitnico.

Zdravnik vam bo povedal, kako pogosto morate jemati to zdravilo. Pogostnost jemanja lahko spremeni ali zdravilo za določen čas ali trajno ukine, odvisno od rezultatov vaših preiskav krvi in urina ali pojava neželenih učinkov.

Vi ali vaš skrbnik bodo usposobljeni za uporabo zdravila Waylivra po navodilih v tem navodilu za uporabo. Zdravilo Waylivra je treba injicirati pod kožo (subkutano ali »s.c.« injiciranje) tako, kot so vam pokazali zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt, vi pa morate poskrbeti, da injicirate vso tekočino iz brizge. Ena napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo tega zdravila vsebuje odmerek 285 mg v 1,5 ml raztopine.

Pred uporabo tega zdravila je pomembno, da ta navodila za uporabo preberete, razumete in natančno upoštevate.

Navodila za uporabo so na voljo na koncu tega navodila.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Waylivra, kot bi smeli

Če injicirate preveč zdravila Waylivra, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom ali se takoj obrnite na oddelk nujne medicinske pomoči v bolnišnici, tudi če se simptomi niso pojavili.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Waylivra

Če ste pozabili vzeti odmerek, se posvetujte z zdravnikom o tem, kdaj vzeti naslednji odmerek. Če ste izpustili odmerek in to opazite v času 48 ur, morate izpuščeni odmerek dati čim prej. Če tega niste

opazili v 48 urah, je treba izpuščeni odmerek preskočiti in dati naslednjo načrtovano injekcijo. Ne injicirajte več kot enega odmerka v 2 dneh.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Waylivra

Zdravila Waylivra ne prenehajte uporabljati, razen če ste se o prenehanju posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Če opazite katerega koli izmed naslednjih neželenih učinkov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

- Simptomi, ki lahko pomenijo nizko število trombocitov v krvi (trombociti so celice, pomembne za strjevanje krvi). Če imate kakršne koli znake nizkega števila trombocitov v krvi, kakršni so neobičajna ali dolgotrajna krvavitve, rdeče lise na koži (imenovane petehije), nepojasnjene podplutbe, krvavitve, ki se ne ustavijo, ali krvavitve iz nosu ali če se pri vas pojavi tog vrat ali hud glavobol, morate takoj obiskati zdravnika.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- Reakcije na mestu injiciranja (izpuščaj, bolečina, rdečina, vročina ali toplota, suha koža, oteklina, srbenje, mravljinčenje, otrdelost, koprivnica, mehurji, mozoljavost, podplutba, krvavitve, otrplost, bledica, sprememba barve ali pekoč občutek na mestu injiciranja). Verjetnost pojava reakcije na mestu injiciranja lahko zmanjšate, če pred injiciranjem počakate, da zdravilo Waylivra doseže sobno temperaturo, in po injiciranju na mesto injiciranja nanesete led.
- Glavobol
- Bolečina v mišicah
- Mrzlica

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- Krvni testi, ki kažejo nenavadno visoko raven belih krvnih celic v krvi.
- Krvni testi, ki kažejo nenavadno nizko raven belih krvnih celic v krvi (poznano kot limfopenija)
- Hitra ali čezmerna podplutba ali podplutba brez očitnega vzroka.
- Krvavitve pod kožo, ki se pojavi kot izpuščaj, krvavitve iz dlesni ali ustne votline, kri v urinu ali blatu, krvavitve iz nosu ali nenavadno močna menstruacija.
- Alergijska reakcija, simptomi katere vključujejo kožni izpuščaj, togost sklepov ali vročino.
- Kri ali beljakovine v urinu
- Spremembe rezultatov nekaterih krvnih preiskav, vključno z:
 - o zvišanjem ravni nekaterih sestavin krvi: kreatinina, sečnine, transaminaz, jetrnih encimov
 - o podaljšanem času strjevanja krvi
 - o padcem ravni hemoglobina v krvi
 - o padcem hitrosti pretoka krvi skozi ledvice
- Sladkorna bolezen, katere simptomi vključujejo povečano žejo, pogosto potrebo po uriniranju (zlasti ponoči), izredno lakoto, hudo utrujenost in nepojasnjeno izgubo telesne mase.
- Težave s spanjem.
- Otrplost, mravljinčenje ali zbadanje, občutek omedlevice ali omedlevica, omotica ali tresenje.

- Motnje vida, kot so utripajoče luči ali kratka, prehodna slepota na eno oko, krvavitev pod površino očesa ali zamegljen vid.
- Visok krvni tlak.
- Vročinski izpuščaj, povečano znojenje, nočno znojenje, občutek vročine, bolečina, gripi podobna bolezen ali splošen občutek slabega počutja.
- Kašelj, težko dihanje, zamašen nos, otekanje žrela, piskajoče dihanje.
- Občutek slabosti ali slabost, suha usta, driska, oteklina vratu, obraza ali dlesni, bolečine v želodcu ali otekanje, prebavne motnje.
- Pordelost kože, izpuščaj, mozolji, zadebelitev ali brazgotinjenje kože, srbenje kože, znano kot koprivnica (urtikarija).
- Bolečine v dlaneh ali stopalih, bolečine v velikih sklepih rok ali nog, vključno s komolci, zapestji, koleni in gležnji, druga bolečina ali togost sklepov, bolečine v hrbtu, bolečine v vratu, bolečine v čeljusti, mišični krči ali druge telesne bolečine.
- Huda utrujenost, šibkost ali pomanjkanje energije, zadrževanje tekočine, bolečine v prsnem košu, ki niso povezane s srcem.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni sistem za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Waylivra

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na nalepki injekcijske brizge poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Waylivra lahko shranjujete v originalni škatli pri sobni temperaturi (do 30 °C) do šest tednov po odstranitvi iz hladilnika. V tem času je to zdravilo mogoče hraniti bodisi pri sobni temperaturi bodisi v hladilniku, kakor je treba. Datum, ko paket prvič vzamete iz hladilnika, zapišite v označeni prostor na škatli. Če zdravila ne porabite v šestih tednih po tem, ko ga prvič vzamete iz hladilnika, ga zavržite. Če v času šestih tednov pri sobni temperaturi poteče rok trajanja na nalepki brizge, brizge ne uporabljajte in jo zavržite.

Če je raztopina motna ali vsebuje delce, tega zdravila ne uporabljajte; biti mora bistra in brezbarvna do rahlo rumena.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Waylivra

Učinkovina je volanesorsen. En ml vsebuje 200 mg natrijevega volanesorsenata, kar ustreza 190 mg volanesorsena. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 285 mg volanesorsena v 1,5 ml raztopine.

Druge sestavine so voda za injekcije, natrijev hidroksid in klorovodikova kislina (za uravnavanje kislosti; glejte poglavje 2 pod „Natrij“).

Izgled zdravila Waylivra in vsebina pakiranja

Zdravilo Waylivra je na voljo v škatli v obliki injekcijske brizge za enkratno uporabo z iglo in pokrovčkom za iglo, napolnjene z bistro, brezbarvno do bledorumenno raztopino. Napolnjeno je za injiciranje 1,5 ml raztopine pri potisku bata brizge do konca.

Na voljo je bodisi v škatli, ki vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo, bodisi kot paket štirih (štirje paketi škatel s po 1 brizgo) napolnjenih brizg.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Irska

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Drugi viri informacij

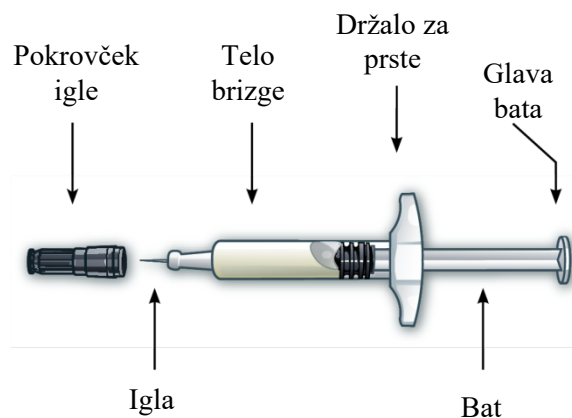
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Navodila za uporabo

Zdravilo Waylivra je injekcija, ki se daje pod kožo z napolnjeno injekcijsko brizgo za enkratno uporabo.

Zdravila Waylivra ne uporabite, dokler v celoti ne razumete spodaj opisanega postopka. Če imate kakršna koli vprašanja o uporabi zdravila Waylivra, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

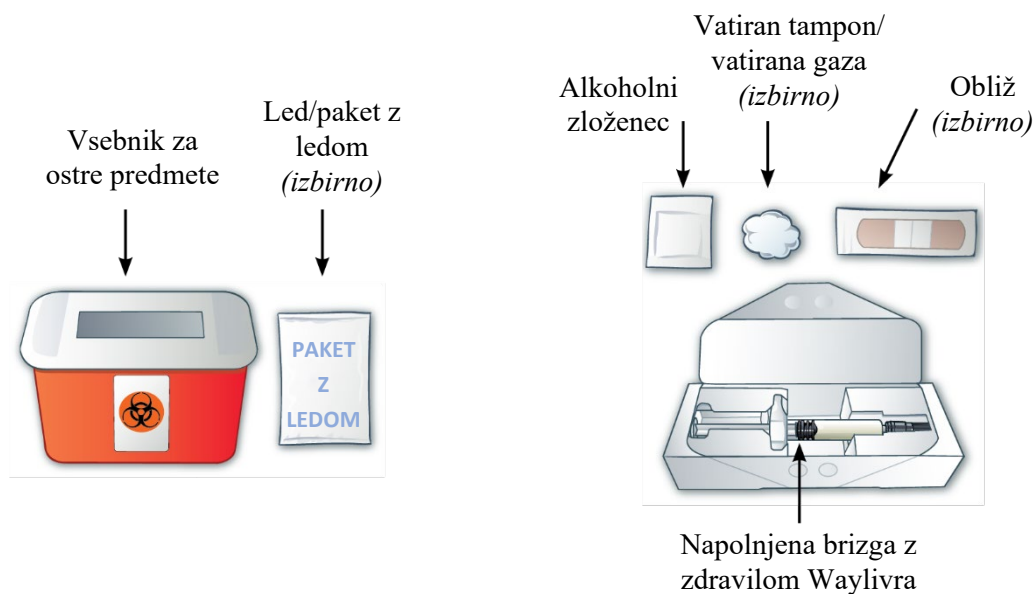
Sestavine napolnjene injekcijske brizge



Pripravite se za injiciranje

1. Umijte si roke in pripravite potrebščine

Z milom si temeljito umijte roke (umivajte si jih vsaj tri minute) in jih dobro osušite. Na čisto, ravno in dobro osvetljeno površino postavite naslednje predmete (slika A).



Slika A

2. Pustite, da se injekcija segreje na sobno temperaturo

Če je bila injekcija v hladilniku, vzemite napolnjeno injekcijsko brizgo iz hladilnika vsaj 30 minut pred injiciranjem in jo pustite, da se segreje na sobno temperaturo.

Injiciranje hladne tekočine lahko povzroči reakcije na mestu injiciranja, kot so bolečina, rdečina ali oteklina.

Brizge **ne smete** na noben drug način segrevati, npr. tudi ne z mikrovalovi ali toplo vodo.



Slika B

3. Preverite rok uporabe

Preverite rok uporabe na škatli.

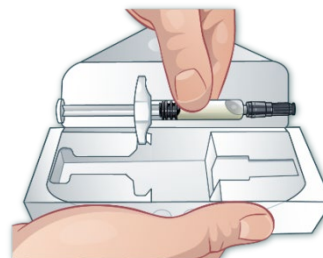
Datum izteka roka uporabnosti na embalaži se nanaša na življenjsko dobo zdravila, če je shranjeno v hladilniku.

Datum, ko paket prvič vzamete iz hladilnika, mora biti zapisan na škatli v označenem prostoru.

Če je potekel datum izteka roka uporabnosti ali če je bilo zdravilo Waylivra pri sobni temperaturi shranjeno dlje kot šest tednov, zdravila **ne smete** uporabiti. Pokličite zdravnika ali farmacevta in si priskrbite novo zalogo.

4. Odstranite injekcijsko brizgo in preglejte zdravilo

Odprite škatlo in izvlecite brizgo, tako da primete telo brizge in jo izvlečete naravnost iz škatle (slika C).

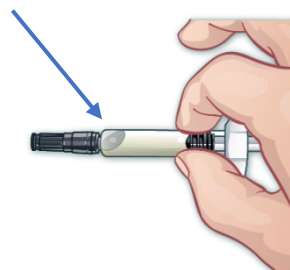


Slika C

Preverite tekočino v brizgi. Zdravilo mora biti bistro do rahlo rumenkasto. Če vidite velik zračni mehurček, je to normalno (slika D).

Zračnega mehurčka pred injiciranjem **ne** poskušajte odstraniti. Injiciranje raztopine z zračnim mehurčkom je neškodljivo.

Če je tekočina motna ali v njej opazite lebdeče delce, brizge **ne smete** uporabiti.



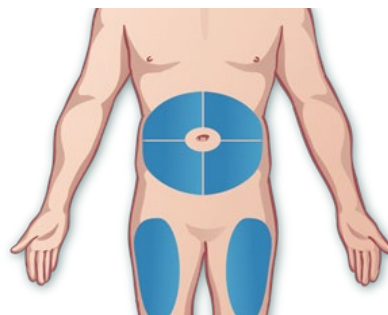
Slika D

5. Izberite mesto za injiciranje

Če si zdravilo injicirate sami:

Trebuh – območje trebuha, kakor je prikazano, razen predela dva palca od popka.

Stegna –sprednji, srednji del, kakor je prikazano (slika E).



Slika E

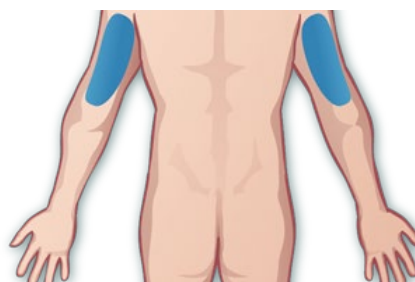
Če dajete injekcijo komu drugemu kot skrbnik, poleg zgoraj navedenih mest:

Nadlakti – zadnja stran nadlakti, kakor je prikazano (slika F).

Za vse injekcije:

Pri vsakem injiciranju izberite drug predel za injiciranje.

Izogibajte se injiciranju v predel pasu, kjer se lahko ob območje injiciranja drgnejo ali nanj pritiskajo vaša oblačila.



Slika F

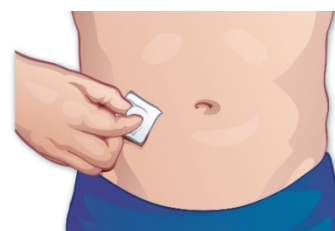
Zdravila **ne smete** injicirati v tetovaže, pege, brazgotine, materina znamenja, podplutbe, izpuščaje ali predele, kjer je koža občutljiva, rdeča, trda, poškodovana, opečena ali vneta.

Če niste prepričani, kam injicirati, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.

Injiciranje

6. Pripravite si mesto za injiciranje

Izbrano mesto injiciranja očistite z alkoholnim zložencem (Slika G).



Slika G

7. Odstranite pokrovček igle

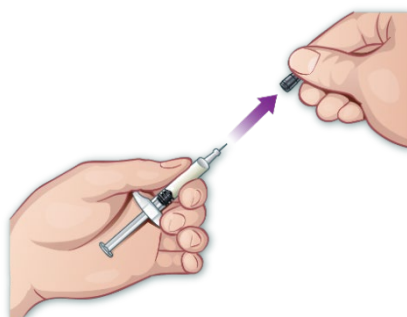
Odstranite pokrovček igle tako, da držite telo brizge z iglo obrnjeno stran od sebe in izvlečete pokrovček igle naravnost navzgor (slika H).

Na koncu igle boste morda videli kapljico tekočine. To je normalno.

Pri odstranjevanju pokrovčka igle **ne** držite bata ali glave bata.

Če je igla videti poškodovana, brizge **ne smete** uporabiti.

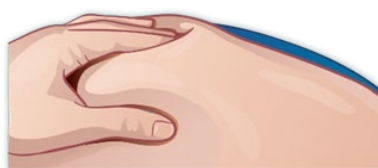
Če vam brizga z odstranjenim pokrovčkom igle pade iz rok, je **ne smete** uporabiti.



Slika H

8. Stisnite kožo

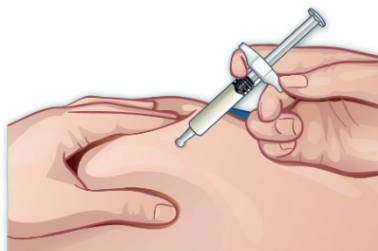
S svojo prsto roko stisnite kožo okoli mesta injiciranja (slika I).



Slika I

9. Vstavite iglo

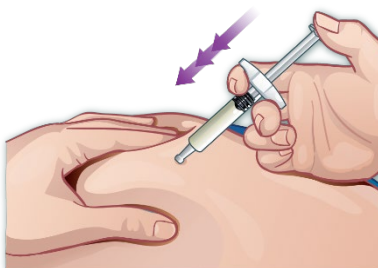
Iglo vstavite v mesto injiciranja s hitrim in čvrstim gibom, ne da bi se dotaknili glave bata. Iglo je treba vstaviti pod kotom 45 stopinj glede na površino kože (slika J).



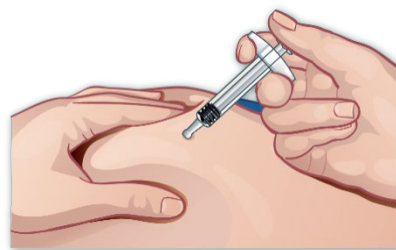
Slika J

10. Injicirajte zdravilo Waylivra

Ob injiciranju tekočine držite brizgo s palcem na batu in bat **počasi potisnite** do konca navznoter, dokler ni brizga popolnoma prazna (sliki K in L).



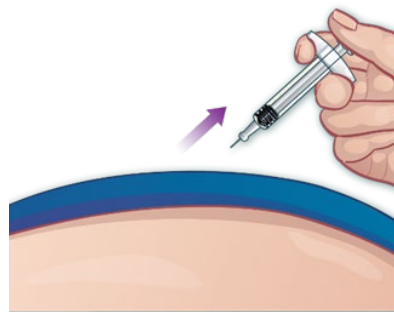
–Slika K



Slika L

11. Odstranite iglo

Iglo odstranite iz mesta injiciranja tako, da jo izvlečete pod enakim kotom, kot je bila vstavljena (slika M).



Slika M

Po injiciranju

12. Brizgo zavržite v vsebnik za ostre odpadke

Uporabljeno iglo takoj po injiciranju zavržite po navodilih zdravstvenega delavca, običajno v vsebnik za ostre odpadke (slika N), tako da sledite naslednjim korakom.

Pokrovček za iglo po injiciranju zavržite.

Pokrovčka **ne** nameščajte nazaj na iglo.

Če nimate vsebnika za ostre odpadke, lahko uporabite gospodinjsko posodo, ki:

- je narejena iz vzdržljive plastike;
- se lahko zapre s tesno prilegajočim se pokrovom, odpornim proti prebodu, da iz nje ne morejo izpasti ostri predmeti;
- med uporabo stoji pokonci in je stabilna;
- je odporna proti puščanju;
- je označena z ustreznimi opozorili o tem, da vsebuje nevarne odpadke.

Ko je vsebnik za ostre odpadke skoraj poln, boste morali ravnati po smernicah za pravilno odstranjevanje vsebnika za ostre odpadke. Način, kako je treba zavržeti uporabljene igle in brizge, je lahko predpisan s posebnimi lokalnimi zakoni. Za več informacij o tem, kako je treba zavržeti ostre predmete na vaši lokaciji, se posvetujte s farmacevtom ali obiščite spletno mesto svojega lokalnega javnozdravstvenega organa (če je na voljo).

Vsebnika za ostre odpadke **ne smete** zavržeti v koš za gospodinjske odpadke.



Slika N

Vsebnika za ostre odpadke **ne smete** reciklirati.

Vsebnik z ostrimi predmeti vedno hranite stran od otrok in hišnih živali.

13. Oskrba mesta injiciranja

Če na mestu injiciranja opazite kri, nanj rahlo pritisnite s sterilnim vatiranim tamponom ali gazo in čezenj po potrebi prilepite obliž (slika O).

Mesta injiciranja po injiciranju **ne smete** drgniti.



Slika O

Mesto injiciranja lahko hladite z ledom, da zmanjšate bolečino, rdečino ali nelagodje (slika P).



Slika P

Skladiščenje

Podatki o skladiščenju

Ko zdravilo Waylivra prvič prejmete, morate napolnjene injekcijske brizge shraniti v njihovi ovojnini v hladilniku (od 2 °C do 8 °C).

Zdravilo Waylivra lahko hranite pri sobni temperaturi do šest tednov (od 8 °C do 30 °C), in sicer v škatli za zaščito pred svetlobo. V tem času šestih tednov se to zdravilo lahko hrani bodisi pri sobni temperaturi bodisi v hladilniku.

Napolnjene injekcijske brizge z zdravilom Waylivra **ne smete** zamrzovati.

Zdravila **ne** vzemite iz embalaže in ne odstranite pokrovčka igle, dokler niste pripravljeni za injiciranje.

Če to zdravilo ni uporabljeno v šestih tednih po tem, ko je vzeto iz hladilnika, ga nemudoma zavržite. Glede tega preverite datum, ki ste ga napisali na škatlo.