PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Waylivra 285 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje volanesorsenum natricum 200 mg, což odpovídá volanesorsenum 190 mg.

Jedna jednodávková předplněná injekční stříkačka obsahuje volanesorsenum 285 mg v 1,5 ml roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).
Čirý, bezbarvý až lehce nažloutlý roztok, přibližně s pH 8 a osmolaritou 363–485 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Waylivra je indikován jako doplněk diety u dospělých pacientů s geneticky potvrzeným syndromem familiární chylomikronemie (FCS) a s vysokým rizikem pankreatitidy, kteří neměli adekvátní odpověď na dietu a léčbu ke snížení triglyceridů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba má být zahájena a má probíhat pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou pacientů s FCS. Před zahájením podávání přípravku Waylivra je nutné vyloučit nebo vhodným způsobem vyřešit sekundární příčiny hypertriglyceridemie (např. nekontrolovaný diabetes mellitus, hypotyreóza).

Doporučená počáteční dávka je 285 mg v 1,5 ml, injekčně aplikovaná subkutánně jednou týdně po dobu 3 měsíců. Následující 3 měsíce se má frekvence dávek snížit na 285 mg každé 2 týdny.

Léčba se však má vysadit u pacientů, u kterých je po 3měsíčním podávání volanesorsenu 285 mg jedenkrát týdně snížení sérových triglyceridů < 25 % nebo u kterých se nepodaří dosáhnout koncentrace sérových triglyceridů nižší než 22,6 mmol/l.

Po 6měsíční léčbě volanesorsenem se má zvážit zvýšení frekvence dávkování na 285 mg jedenkrát týdně v případě, že pacient nemá dostatečnou odpověď ve smyslu snížení hladiny sérových triglyceridů na základě hodnocení dohlížejícím zkušeným odborníkem, a v případech, kdy je počet krevních destiček v normálním rozmezí. Pacientům se má opětovně upravit dávka směrem dolů na 285 mg každé 2 týdny, jestliže vyšší dávka 285 mg jedenkrát týdně nevede po 9 měsících k signifikantnímu dalšímu snížení triglyceridů.

Pacienti mají být poučeni, aby si injekci podávali ve stejný den v týdnu, a to s četností stanovenou lékařem.

Pokud je vynechána dávka a tato situace je zjištěna do 48 hodin, pacient má obdržet pokyn, aby si vynechanou dávku co nejdříve aplikoval. Pokud není vynechání zjištěno do 48 hodin, vynechaná dávka se má přeskočit a má se podat další plánovaná injekce.

Sledování trombocytů a úprava dávkování

Před zahájením léčby se má změřit počet trombocytů. Je-li počet trombocytů nižší než 140 x 10^9/l, má se provést další měření k opětovnému zhodnocení asi o týden později. Jestliže po druhém měření zůstává počet trombocytů nižší než 140 x 10^9/l, léčba přípravkem Waylivra nemá být zahájena (viz bod 4.3).

Po zahájení léčby je nutné u pacientů počet trombocytů sledovat nejméně jednou za dva týdny, a to v závislosti na počtu trombocytů.

Léčbu a sledování je nutné upravit podle laboratorních hodnot v souladu s tabulkou 1.

U každé dávky, která byla pozastavena nebo ukončena z důvodu závažné trombocytopenie pacienta, je nutné důkladně zvážit přínosy a rizika návratu k léčbě, jakmile je počet trombocytů ≥ 100 x 10^9/l. U pacientů, u nichž došlo k vysazení léčby, je před zahájením léčby nutná konzultace hematologa.

Tabulka 1: Doporučení pro léčbu pacientů přípravkem Waylivra a pro jejich sledování

Počet trombocytů (x 10^9/l)	**Dávka (285 mg předplněná injekční stříkačka)**	**Frekvence sledování**
Normální počet (≥ 140)	Počáteční dávka: týdně Po 3 měsících: jednou za 2 týdny	Jednou za 2 týdny
100-139	jednou za 2 týdny	Jednou týdně
75-99	Přestávka v léčbě po dobu ≥ 4 týdnů, pokračovat v léčbě, když počet trombocytů ≥ 100 x 10^9/l	Jednou týdně
50-74[a]	Přestávka v léčbě po dobu ≥ 4 týdnů, pokračovat v léčbě, když počet trombocytů ≥ 100 x 10^9/l	Každé 2-3 dny
< 50[a,b]	Ukončit podávání přípravku doporučuje se léčba glukokortikoidy	Každý den

[a] V bodě 4.4 najdete doporučení ohledně použití antiagregancií/nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID) /antikoagulancií.
[b] Pro možnou další léčbu volanesorsenem je potřebná konzultace s hematologem, aby se opětovné zvážil poměr přínosů a rizik.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti
U starších pacientů není nutná žádná úprava počáteční dávky. Pro pacienty ve věku 65 a více let jsou k dispozici omezené klinické údaje (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha činnosti ledvin
U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou činnosti ledvin není nutná žádná úprava počáteční dávky. Bezpečnost a účinnost u pacientů s těžkou poruchou činnosti ledvin nebyla stanovena a tito pacienti mají být pečlivě sledováni.

Porucha funkce jater

Tento léčivý přípravek nebyl u pacientů s poruchou funkce jater hodnocen. Tento léčivý přípravek není metabolizován enzymovým systémem cytochromu P450 v játrech, a proto u pacientů s poruchou funkce jater není pravděpodobně nutná úprava dávkování.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost tohoto léčivého přípravku u dětí a dospívajících mladších než 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen pouze k subkutánnímu podání. Nemá být podáván intramuskulárně ani intravenózně.

Předplněná injekční stříkačka je určena pouze k jednorázovému použití.

Přípravek Waylivra se má před podáním vizuálně zkontrolovat. Roztok má být čirý a bezbarvý až lehce nažloutlý. Pokud je roztok zakalený nebo obsahuje viditelné částice, nesmí být obsah injekčně aplikován a léčivý přípravek má být vrácen do lékárny.

První injekce podávaná pacientem nebo pečovatelem má být aplikována pod vedením zdravotnického pracovníka s příslušnou kvalifikací. Pacienti a/nebo pečovatelé mají být zaškoleni v podávání tohoto léčivého přípravku v souladu s příbalovou informací.

Předplněná injekční stříkačka se má před podáním injekce nechat ohřát na pokojovou teplotu. Má se vyjmout z chladničky (2–8 °C) nejméně 30 minut před použitím. Jiné metody zahřátí se nemají používat. Je normální, že se objeví velká vzduchová bublina. Tato vzduchová bublina se nemá odstraňovat.

Je důležité střídat místa injekce. Místa injekce zahrnují břicho, horní část stehen nebo vnější horní část paže. Pokud je injekce podána do paže, má ji podávat jiná osoba. Injekce se nemá podávat do oblasti pasu a dalších míst, kde se může oblečení otírat o místo vpichu nebo kde na něj může tlačit. Tento léčivý přípravek se nemá podávat do míst s tetováním, pigmentovými znaménky, mateřskými znaménky, modřinami, vyrážkou ani do míst, kde je kůže bolestivá, zarudlá, zatvrdlá, pohmožděná, poškozená, popálená nebo zanícená.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Chronická či nevysvětlitelná trombocytopenie. Léčba nemá být zahájena u pacientů s trombocytopenií (počet trombocytů < 140 x 10^9/l).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Trombocytopenie

S přípravkem Waylivra velmi často souvisí pokles počtu trombocytů u pacientů s FCS, což může mít za následek trombocytopenii (viz bod 4.8). Pacienti s nízkou tělesnou hmotností (méně než 70 kg) mohou být během léčby tímto léčivým přípravkem více náchylní k trombocytopenii. U pacientů s FCS je během léčby tímto léčivým přípravkem důležité pečlivé sledování s ohledem na trombocytopenii (viz bod 4.2). Doporučení pro úpravu četnosti sledování a dávkování jsou uvedena v tabulce 1 (viz bod 4.2).

Při hladině trombocytů < 75 x 10^9/l se má zvážit vysazení antiagregačních léčivých přípravků, přípravků typu NSAID a antikoagulancií. Léčba těmito léčivými přípravky musí být ukončena, pokud je hladina trombocytů < 50 x 10^9/l (viz bod 4.5).

Pacienti mají být poučeni, že pokud u nich nastanou jakékoli známky krvácení, včetně petechií, spontánní tvorby modřin, subkonjunktiválního krvácení nebo jiného neobvyklého krvácení (včetně krvácení z nosu, z dásní, krve ve stolici nebo neobvykle silného menstruačního krvácení), ztuhlosti krku, atypicky silné bolesti hlavy nebo prodlouženého krvácení, mají to ihned oznámit svému lékaři.

Koncentrace LDL-C
Při léčbě přípravkem Waylivra se mohou zvýšit koncentrace LDL-C, obvykle však zůstávají v normálním rozmezí.

Renální toxicita
Renální toxicita byla zjištěna po podání volanesorsenu a dalších subkutánně nebo intravenózně aplikovaných antisense (protisměrných) oligonukleotidů. Pacienta se doporučuje monitorovat čtvrtletně běžným vyšetřením moči testovacím proužkem, zda se u něj nevyskytly známky nefrotoxicity. V případě pozitivního výsledku se má vykonat podrobnější vyšetření renálních funkcí, včetně sérového kreatininu a 24hodinového sběru moči pro kvantifikaci proteinurie, a stanovit clearance kreatininu. Léčba má být vysazena v případě, že je zaznamenána proteinurie ≥ 500 mg/24 hodin, nebo zvýšený sérový kreatinin ≥ 0,3 mg/dl (26,5 µmol/l), který je > ULN, nebo clearance kreatininu odhadnutá pomocí rovnice CKD-EPI ≤ 30 ml/min/1,73 m^2. Léčba má být také vysazena při klinických příznacích nebo známkách zhoršení renálních funkcí po předchozím potvrzení na základě vyšetření.

Hepatotoxicita
Po podání dalších subkutánně nebo intravenózně aplikovaných antisense oligonukleotidů bylo zjištěno zvýšení jaterních enzymů. Každého čtvrt roku má být vykonáno vyšetření jaterních enzymů a sérového bilirubinu ke sledování hepatotoxicity. Léčba má být vysazena při jednom zvýšení ALT nebo AST > 8 x ULN, nebo při > 5 x ULN, které přetrvává déle než ≥ 2 týdny, nebo menší zvýšení ALT nebo AST, které je spojeno s celkovým bilirubinem > 2 x ULN nebo INR > 1,5. Léčba se má také přerušit i v případě jakýchkoliv klinických příznaků zhoršení funkce jater nebo hepatitidy.

Imunogenicita a zánět
V souvislosti s přítomností protilátek proti léčivu nebyla zjištěna žádná změna bezpečnostního profilu ani klinické odpovědi. V případě podezření na tvorbu protilátek proti léčivu s klinicky významným účinkem se obraťte na držitele rozhodnutí o registraci a prodiskutujte s ním vyšetření protilátek.

Sledování zánětu se má vykonávat čtvrtletně vyšetřením rychlosti sedimentace erytrocytů (ESR).

Obsah sodíku
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 285 mg dávce, což znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné klinické studie lékových interakcí.

Mezi přípravkem volanesorsen a substráty, induktory ani inhibitory enzymů cytochromu P450 (CYP) a transportéry léčiv se neočekávají klinicky relevantní farmakokinetické interakce. Není známo, zda snížení triglyceridů přípravkem volanesorsen a potenciální následné omezení zánětu vede k normalizaci exprese enzymů CYP.

V klinických studiích byl tento léčivý přípravek používán v kombinaci s fibráty a rybími oleji, což nemělo žádný vliv na jeho farmakodynamiku ani farmakokinetiku. V souvislosti s mezilékovými interakcemi se v klinickém programu nevyskytly žádné nežádoucí příhody; tato skutečnost je však založena na omezených údajích.

Účinek souběžného podání tohoto léčivého přípravku s alkoholem nebo léčivým přípravkem, o němž je známo, že může být hepatotoxický (např. paracetamol), není znám. V případě, že se rozvinou známky a příznaky hepatotoxicity, se má použití hepatotoxického léčivého přípravku ukončit.

Antitrombotika a léčivé přípravky, jež mohou snižovat počet trombocytů
Není známo, zda souběžné použití přípravku volanesorsen a antitrombotik nebo léčivých přípravků, které mohou snižovat počet trombocytů nebo ovlivňovat jejich funkci, zvyšuje riziko krvácení. Při hladině trombocytů < 75 x 10^9/l se má zvážit vysazení antiagregačních léčivých přípravků, přípravků typu NSAID a antikoagulancií a při hladině trombocytů < 50 x 10^9/l má být léčba těmito přípravky zastavena (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Údaje o podávání volanesorsenu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Podávání tohoto léčivého přípravku v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení
V neklinických studiích byly koncentrace volanesorsenu v mléce kojících myší velmi nízké. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování velmi nízkých množství volanesorsenu do mléka (viz bod 5.3). Vzhledem k nízké perorální biologické dostupnosti tohoto léčivého přípravku se má za nepravděpodobné, že by tyto nízké koncentrace v mléce měly za následek systémovou expozici při kojení.

Není známo, zda se volanesorsen nebo metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu.

Fertilita
Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku tohoto léčivého přípravku na lidskou fertilitu. Volanesorsen neměl žádný vliv na fertilitu u myší.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Volanesorsen nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu
V klinických studiích u pacientů s FCS byl nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem během léčby snížený počet trombocytů vyskytující se v 29 %, trombocytopenie vyskytující se v 21 % (viz bod 4.4), a reakce v místě injekce, jež nastaly u 82 % pacientů během pivotních studií.

Tabulka shrnující nežádoucí účinky
Tabulka 2 obsahuje nežádoucí účinky ze studií fáze 3, v nichž byl volanesorsen podáván pacientům s FCS subkutánně.

Četnost nežádoucích účinků je definována pomocí následující konvence: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1000), velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Shrnutí nežádoucích účinků v klinických studiích u pacientů s FCS (N=87)

Třída orgánových systémů	**Velmi časté**	**Časté**
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie	Leukopenie Lymfopenie Eosinofilie Imunitní trombocytopenická purpura Spontánní hematom
Poruchy imunitního systému		Imunizační reakce Přecitlivělost Reakce podobná sérové nemoci
Poruchy metabolismu a výživy		Diabetes mellitus
Psychiatrické poruchy		Insomnie
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Synkopa Hypestezie Presynkopa Sítnicová migréna Závrať Tremor
Poruchy oka		Krvácení spojivky Rozmazané vidění
Cévní poruchy		Hypertenze Krvácení Hematom Nával horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe Faryngeální edém Sípot Epistaxe Kašel Nazální překrvení
Gastrointestinální poruchy		Nevolnost Průjem Zvracení Břišní distenze Bolest břicha Suchost úst Krvácení z dásně Krvácení úst Zvětšení příušní žlázy Dyspepsie Zduření dásně
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Erytém Pruritus Vyrážka Kopřivka Hyperhidróza

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté
		Petechie Ekchymóza Noční poty Papula Kožní hypertrofie Otok obličeje
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pohybové tkáně	Myalgie	Artralgie Bolest v končetině Artritida Muskuloskeletální bolest Bolest zad Bolest krku Bolest v čelisti Svalové spasmy Ztuhlost kloubu Myozitida Periferní artritida
Poruchy ledvin a močových cest		Hematurie Proteinurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Erytém v místě injekce Bolest v místě injekce Zduření v místě injekce Změna zbarvení v místě injekce Indurace v místě injekce Pruritus v místě injekce Podlitina v místě injekce Třesavka Edém v místě injekce	Krevní výron v místě injekce Astenie Únava Reakce v místě injekce Pyrexie Hypestezie místa injekce Krvácení v místě injekce Teplo v místě injekce Suchost místa injekce Bledost místa injekce Kopřivka v místě injekce Puchýřky v místě injekce Malátnost Pocit horka Onemocnění podobající se chřipce Diskomfort v místě injekce Zánět v místě injekce Rezistence v místě injekce Edém Bolest Parestezie v místě injekce Strup místa injekce Papula místa injekce Vyrážka v místě injekce Nekardiální bolest na hrudi Krvácení v místě punkce cévy
Vyšetření	Počet trombocytů snížený	Hemoglobin snížený Počet leukocytů snížený Kreatinin v krvi zvýšený Močovina v krvi zvýšená Clearance kreatininu renální snížená Jaterní enzymy zvýšené

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté
		INR zvýšený Transaminázy zvýšené
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Kontuze

Popis vybraných nežádoucích účinků

Trombocytopenie
V pivotní studii fáze 3 provedené u pacientů s FCS (studie APPROACH) byly u 75 % pacientů s FCS léčených volanesorsenem a 24 % pacientů, jimž bylo podáváno placebo, zjištěn potvrzený pokles počtu trombocytů pod normální hladinu (140 x 10^9/l); u 47 % pacientů léčených volanesorsenem byl zjištěn potvrzený pokles pod hranici 100 x 10^9/l, u žádných pacientů s placebem takový pokles zjištěn nebyl. Ve studii APPROACH bylo zahrnuto 5 pacientů, kteří ukončili léčbu kvůli počtu trombocytů, 2 pacienti s počtem trombocytů < 25 x 10^9/l a 3 pacienti s počtem trombocytů v rozmezí 50 x 10^9/l až 75 x 10^9/l. V této studii bylo také hlášeno, že snížený počet trombocytů byl hlášen u 11 (33 %) pacientů oproti 1 (3 %) a trombocytopenie byla hlášena u 4 (12 %) pacientů oproti žádnému u subjektů léčených volanesorsenem ve srovnání s placebem, v tomto pořadí.

V otevřeném prodloužení (CS7) bylo potvrzené snížení počtu krevních destiček pod normální hodnotu (140 x 10^9/l) pozorováno celkem u 52 (79 %) pacientů, včetně 37 (74 %) pacientů ve skupině bez předchozí léčby. Potvrzené snížení pod 100 x 10^9/l bylo pozorováno celkem u 33 (50 %) pacientů, včetně 24 (48 %) dosud neléčených pacientů. V otevřeném prodloužení léčbu ukončilo 11 pacientů z důvodu trombocytopenie a příhod souvisejících s krevními destičkami. U žádného z těchto pacientů nenastala závažná krvácivá příhoda a po vysazení léků a podání glukokortikoidů, pokud byly lékařsky indikovány, se počet trombocytů vrátil k normálním hodnotám. V této otevřené prodloužené studii byl snížený počet trombocytů hlášen u 16 (24 %) a trombocytopenie byla hlášena u 14 (21 %) pacientů.

U souhrnných údajů ze studie APPROACH a studie CS7 byl snížený pokles trombocytů hlášen u 25 (29 %) pacientů a trombocytopenie byla hlášena u 18 (21 %).

Imunogenita
V klinických studiích fáze 3 (CS16 a APPROACH) byla během 6měsíční léčby volanesorsenem u 16 % pacientů zjištěna pozitivita na protilékové protilátky, během 12měsíční léčby byla tato pozitivita zjištěna u 33 % pacientů. S přítomností protilékových protilátek nebyly spojeny žádné důkazy změněného profilu bezpečnosti nebo klinické odpovědi; tato skutečnost je však založena na omezených dlouhodobých údajích (viz bod 4.4).

Reakce v místě injekce
Reakce v místě injekce definované jako lokální kožní reakce v místě injekce trvající déle než 2 dny se ve studii APPROACH vyskytly u 79 % pacientů léčených volanesorsenem a u 81 % pacientů v jeho otevřeném prodloužení (CS7). Reakce v místě vpichu se vyskytly u 80 % pacientů léčených volanesorsenem v obou studiích. Tyto lokální reakce byly většinou mírné a obvykle se jednalo o 1 či více z těchto příznaků: erytém, bolest, pruritus a lokální zduření. Reakce v místě injekce se nevyskytly u všech injekcí a vedly k předčasnému ukončení účasti 1 pacienta ve studii APPROACH a 1 pacienta v jeho otevřeném prodloužení (CS7).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

U tohoto léčivého přípravku nejsou žádné klinické zkušenosti s předávkováním. V případě předávkování mají být pacienti pečlivě sledováni a podle potřeby jim má být poskytnuta podpůrná péče. Předpokládá se, že příznaky předávkování budou omezeny na celkové příznaky a reakce v místě injekce.

Hemodialýza nebude pravděpodobně prospěšná vzhledem k tomu, že volanesorsen je rychle distribuován do buněk.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: látky upravující hladinu lipidů, jiné látky upravující hladinu lipidů, ATC kód: C10AX18

Mechanismus účinku

Volanesorsen je antisense oligonukleotid určený k inhibici tvorby apoC-III, což je protein, o němž je známo, že reguluje jak metabolismus triglyceridů, tak jaterní clearance chylomikronů a jiných lipoproteinů bohatých na triglyceridy. Selektivní vazba volanesorsenu na apoC-III mRNA ve 3' netranslatované oblasti v oblasti bází 489-508 způsobuje degradaci mRNA. Tato vazba brání translaci proteinu apoC-III, a odstraní tak inhibitor clearance triglyceridů a umožní metabolismus cestou nezávislou na LPL.

Farmakodynamické účinky

Účinky přípravku Waylivra na lipidové parametry
V klinické studii fáze 3 (APPROACH) provedené u pacientů s FCS přípravek Waylivra snížil hladinu triglyceridů nalačno, celkový cholesterol, non-HDL cholesterol, apoC-III, apoB-48 a chylomikronových triglyceridů a zvýšil hladinu LDL-C, HDL-C a apoB (viz tabulka 3).

Tabulka 3: Průměrný výchozí stav a procentuální hodnota změny lipidových parametrů v měsíci 3 oproti výchozímu stavu

Lipidový parametr (g/l pro apoC-III, apoB, apoB-48; mmol/l pro cholesterol, triglyceridy)	**Placebo (N=33)**		**Volanesorsen 285 mg (N=33)**	
	Výchozí stav	Změna %	Výchozí stav	Změna %
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 %
Chylomikronové triglyceridy	20	+38 %	22	-77 %

Elektrofyziologické vyšetření srdce
Při koncentraci léku odpovídající 4,1násobku vrcholových plazmatických koncentrací léku (C_{max}) při maximální doporučené dávce (285 mg, subkutánní injekce), volanesorsen neprodlužoval QT interval korigovaný podle srdeční frekvence (QTc).

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie APPROACH u pacientů s FCS
APPROACH je randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná 52týdenní, multicentrická klinická studie provedená u 66 pacientů s FCS, jež hodnotila přípravek volanesorsen 285 mg podávaný subkutánní injekcí (33 pacientů obdrželo volanesorsen, 33 placebo). Hlavními kritérii pro zařazení byla diagnóza FCS (hyperlipoproteinemie typu I) v kombinaci s anamnézou chylomikronemie doložené prokázaným mléčně opaleskujícím sérem nebo prokázaným měřením TG nalačno ≥ 880 mg/dl.
Diagnóza FCS vyžaduje potvrzení nejméně jedním z následujících kritérií:
a) potvrzený homozygot, složený heterozygot nebo dvojitý heterozygot na známé mutace vedoucí ke ztrátě funkce genů způsobujících typ I (jako je LPL, APOC2, GPIHBP1, nebo LMF1),
b) postheparinová plazmatická aktivita LPL ≤ 20 % normální hodnoty.
Pacienti, kteří během 2 let před screeningem užívali přípravek Glybera, byli z klinického hodnocení vyřazeni.

Dvanáctiměsíční léčbu v rámci studie dokončilo devatenáct ze 33 pacientů ve skupině s volanesorsenem. U třinácti z těchto pacientů byla provedena úprava dávkování/byla udělána přestávka v podávání hodnoceného přípravku. Z těchto 13 pacientů jich 5 mělo přestávku v podávání hodnoceného léku, u 5 byla provedena úprava dávkování a u 3 se uskutečnila úprava dávkování i pauza v podávání hodnoceného přípravku.

Průměrný věk pacientů byl 46 let (rozmezí 20-75 let; 5 pacientů ≥ 65 let); 45 % pacientů byli muži; 80 % bylo bílé rasy, 17 % bylo Asiatů a 3 % bylo jiných ras. Průměrná hodnota indexu tělesné hmotnosti byla 25 kg/m^2. U 76 % pacientů byla zaznamenána doložená anamnéza akutní pankreatitidy a u 15 % pacientů byla zaznamenána anamnéza diabetu; u 21 % pacientů byla zaznamenána anamnéza retinální lipemie a u 23 % pacientů anamnéza eruptivních xantomů. Medián věku, kdy byla stanovena diagnóza, byl 27 let a u 23 % pacientů chyběla známá genetická mutace pro FCS.

Při vstupu do studie bylo 55 % pacientů na hypolipidemické léčbě (48 % užívalo fibráty, 29 % rybí olej, 20 % inhibitory HMG-CoA reduktázy), 27 % užívalo léčivé přípravky proti bolesti, 20 % byly podávány inhibitory agregace trombocytů a 14 % užívalo doplňky stravy. Základní hypolipidemická léčba zůstala po celou dobu studie stejná. Pacientům byla zakázána aferéza (plazmy) v průběhu 4 týdnů před screeningem a během studie; 11 % pacientů před tím podstoupilo genovou terapii deficitu lipoproteinové lipázy (tj. alipogen tiparvovek), a to v průměru 8 let před zahájením této studie.
Po 6týdenním zaváděcím období diety, byla výchozí průměrná hodnota hladiny triglyceridů nalačno 2 209 mg/dl (25,0 mmol/l). Dodržování diety a omezení alkoholu bylo během studie podpořeno pravidelným poradenstvím.

Podávání přípravku Waylivra vedlo ke statisticky významnému snížení hladin triglyceridů ve srovnání s placebem v primárním cílovém ukazateli účinnosti, který byl definován jako procentuální změna v měsíci 3 oproti výchozí hodnotě u triglyceridů nalačno, a dále k nižší incidenci pankreatitidy během 52 týdnů období léčby v analýze post-hoc (tabulka 4).

V primárním cílovém ukazateli účinnosti byl rozdíl v léčbě mezi volanesorsenem a placebem v průměrné hodnotě procentuální změny hladiny triglyceridů nalačno -94 % (95% CI: -122 %; -67 %; p<0,0001), s poklesem -77 % oproti výchozímu stavu (95% CI: -97; -56) u pacientů, jimž byl podáván volanesorsen, a nárůstem 18 % oproti výchozí hodnotě (95% CI: -4; 39) u pacientů, kteří obdrželi placebo (tabulka 4).

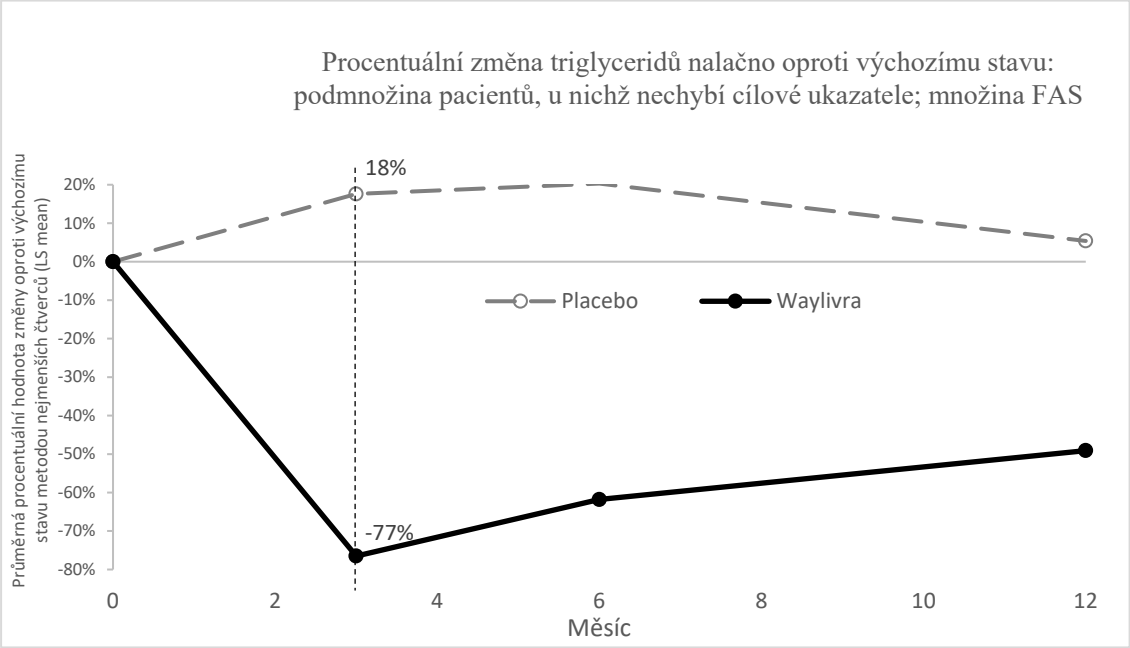
Tabulka 4: Průměrná hodnota změny hladiny triglyceridů v měsíci 3 oproti výchozí hodnotě v placebem kontrolované studii fáze 3 u pacientů s FCS (APPROACH)

	Placebo (N=33)	Volanesorsen 285 mg (N = 33)	Relativní rozdíl ve změně vs. placebo
Průměrná procentuální změna metodou nejmenších čtverců (LS mean) (95% CI)	+18 % (-4; 39)	-77 % (-97; -56)	-94 %* (-122; -67)
Průměrná absolutní změna metodou nejmenších čtverců (LS mean) (95% CI), mg/dl nebo 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

*Hodnota p < 0,0001 (primární cílový ukazatel účinnosti)
Rozdíl = LS mean [% změna volanesorsen – % změna placebo] (model ANCOVA)

Nástup snížení byl rychlý, oddělení od placeba bylo zjištěno již za 4 týdny a maximální odpověď byla pozorována po 12 týdnech. Klinicky a statisticky významné snížení triglyceridů přetrvalo po dobu 52 týdnů (obrázek 1). Průměrná procentuální změna hladiny triglyceridů nalačno po 3, 6 a 12 měsících se v ramenech s přípravkem volanesorsen a placebem významně lišila; rameno s volanesorsenem zahrnovalo pacienty, kteří nedokončili léčbu, ale kteří se během 52týdenní studie dostavili k vyšetření. Nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v účinku léčby vzhledem ke stratifikačním faktorům přítomnosti či nepřítomnosti souběžně podávaných omega-3 mastných kyselin nebo fibrátů.

Obrázek 1: Průměrná procentuální hodnota změny hladiny triglyceridů nalačno metodou nejmenších čtverců (LS mean) ve studii fáze 3 u pacientů s FCS (APPROACH)



Zobrazena je průměrná procentuální změna hladiny triglyceridů nalačno metodou nejmenších čtverců (LS mean) oproti výchozímu stavu založená na zjištěných údajích.
Rozdíl = LS mean [% změna volanesorsen – % změna placebo] (model ANCOVA)
Hodnota p z modelu ANCOVA < 0,0001 v měsíci 3 (primární cílový ukazatel účinnosti), měsíc 6 a měsíc 12

Další výsledky účinnosti pro změny triglyceridů jsou uvedeny v tabulce 5. U většiny pacientů, jimž byl podáván volanesorsen, došlo ke klinicky významnému snížení triglyceridů.

Tabulka 5: Další výsledky pro změny triglyceridů ve studii APPROACH (primární cílový ukazatel v měsíci 3)

Parametr v měsíci 3[a]	Placebo (N=31)	Volanesorsen 285 mg (N=30)
Procento pacientů[b] s hladinou triglyceridů nalačno < 750 mg/dl (8,5 mmol/l)*	10 %	77 %
Procento pacientů[c] s ≥ 40 % poklesem hladiny triglyceridů nalačno**	9 %	88 %

[a] Cílový ukazatel v měsíci 3 byl definován jako průměr stanovení nalačno v týdnu 12 (den 78) a týdnu 13 (den 85). Pokud chyběla 1 návštěva, byla jako koncový cílový ukazatel použita druhá návštěva.

[b] Denominátorem pro výpočet procentuálních hodnot byl celkový počet pacientů v množině, u níž byla provedena kompletní analýza (full analysis set, FAS) s výchozí hodnotou hladiny triglyceridů ≥ 750 mg/dl (nebo 8,5 mmol/l) v každé léčené skupině.

[c] Denominátorem pro výpočet procentuálních hodnot byl celkový počet pacientů v každé léčené skupině.

* Hodnota p = 0,0001

**Hodnota p < 0,0001

Hodnoty P z logistického regresního modelu s léčbou, přítomností pankreatitidy a přítomností souběžně podávaných omega-3 mastných kyselin a/nebo fibrátů jako faktory; a logaritmicky transformované výchozí hodnoty hladiny triglyceridů nalačno jako kovariát.

Ve studii APPROACH byla číselná hodnota incidence pankreatitidy u pacientů léčených volanesorsenem nižší než u placeba (3 pacienti a 4 příhody ve skupině 33 pacientů s placebem vs. 1 pacient a 1 příhoda ve skupině 33 pacientů s volanesorsenem).

Analýza pacientů s anamnézou recidivující pankreatitidy (≥ 2 příhody v průběhu 5 let před dnem 1 studie) ukázala významný pokles atak pankreatitidy u pacientů léčených volanesorsenem ve srovnání s pacienty léčenými placebem (p=0,0242). Ve skupině, jíž byl podáván volanesorsen, nedošlo u žádného ze 7 pacientů, kteří v předchozích 5 letech prodělali 24 atak pankreatitidy, během 52týdenního období léčby k atace pankreatitidy. Ve skupině s placebem ze 4 pacientů, kteří v předchozích 5 letech prodělali 17 atak pankreatitidy, došlo během 52týdenního období léčby u 3 pacientů ke 4 atakám pankreatitidy.

Otevřená prodlužovací studie u pacientů s FCS

CS7 je multicentrická, otevřená prodlužovací studie fáze 3, která hodnotí bezpečnost a účinnost podávání a prodlouženého podávání volanesorsenu u pacientů s FCS. Všichni pacienti, kteří do ní byli zařazeni, se buď zúčastnili studie APPROACH nebo studie CS16, nebo se jednalo o nové pacienty s FCS, kteří absolvovali vyšetření pro stanovení způsobilosti před tím, než obdrželi přípravek volanesorsen 285 mg jednou týdně nebo s menší četností z důvodů bezpečnosti či snášenlivosti zjištěných v jejich kvalifikační (indexové) studii. Léčeno bylo v této studii celkem 68 pacientů, včetně 51 dosud neléčených pacientů, 14 pacientů, kteří dostávali volanesorsen ve studii CS6 a 3 pacienti, kteří dostávali volanesorsen ve studii CS16. 50 pacientů mělo přestávku v podávání, u 45 byla provedena úprava dávkování a u 41 se uskutečnila úprava dávkování i pauza v podávání.

Data ze studie CS7 jsou uvedeny v tabulce 6. Procentuální změna TG nalačno z výchozí hodnoty v kvalifikační studii na hodnotu v měsíci 3 otevřené léčby pro pacienty užívající volanesorsen ve studii APPROACH činila -49,2 % a ve studii CS16 činila -64,9 %. Procentuální změna TG nalačno z výchozí hodnoty v kvalifikační studii na hodnotu v měsíci 6, měsíci 12 a měsíci 24 otevřené léčby pro pacienty užívající volanesorsen ve studii APPROACH činila -54,8 %, -35,1 % a -50,2 % v tomto pořadí.

Tabulka 6: Shrnutí hodnot triglyceridů nalačno (průměrná hodnota [SD, SEM], mg/dl) v průběhu času ve studii CS7 (N=68)

Časový bod	Dosud neléčená skupina (výchozí hodnoty v otevřené studii[a], N=51)			Volanesorsen ve studii APPROACH (výchozí hodnota v kvalifikační studii[a], N=14)			Volanesorsen ve studii CS16 (výchozí hodnota v kvalifikační studii[a], N=3)		
	n	Zjištěná hodnota	Procentuální (%) změna oproti výchozí hodnotě	n	Zjištěná hodnota	Procentuální (%) změna oproti výchozí hodnotě	n	Zjištěná hodnota	Procentuální (%) změna oproti výchozí hodnotě
Výchozí stav[a]	51	2341 (1193; 167)	-	14	2641 (1228; 328)	-	3	2288 (1524; 880)	-
Měsíc 3	47	804 (564; 82)	-59,8 (37,0; 5,4)	14	1266 (812; 217)	-49,2 (34,8; 9,3)	3	855 (651; 376)	-64,9 (9,1; 5,3)
Měsíc 6	49	1032 (695; 99)	-45,5 (42,9; 6,1)	13	1248 (927; 257)	-54,8 (23,8; 6,6)	3	1215 (610; 352)	-43,0 (19,7; 11,4)
Měsíc 12	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)
Měsíc 15	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)
Měsíc 18	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)
Měsíc 24	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] Výchozí hodnoty pro dosud neléčenou skupinu byly převzaty z otevřené studie CS7 a výchozí hodnoty pro skupiny léčené volanesorsenem ve studii APPROACH a ve studii CS16 byly převzaty z příslušné kvalifikační studie.

Starší pacienti

Klinické studie zahrnovaly 4 pacienty s FCS ve věku 65 let léčené volanesorsenem v randomizovaných kontrolních studiích (studie CS2 fáze II, 1 pacient; APPROACH 3 pacienti) a 6 pacientů ve věku 65 a více let v otevřené prodlužovací studii (CS7). Mezi těmito pacienty a mladšími pacienty nebyly zjištěny žádné celkové rozdíly v bezpečnosti ani účinnosti, u této dílčí populace jsou však údaje omezené.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem volanesorsen u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě syndromu familiární chylomikronemie (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.
Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání subkutánní injekce je vrcholových plazmatických koncentrací volanesorsenu obvykle dosaženo za 2 až 4 hodiny. Absolutní biologická dostupnost volanesorsenu po jednorázovém subkutánním podání je přibližně 80 % (s maximální pravděpodobností je vyšší, neboť byla použita hodnota AUC 0 až 24 hodin a volanesorsen má poločas > 2 týdny).

Po podání dávky 285 mg jednou týdně pacientům s FCS je u pacientů, kteří zůstali negativní na protilékové protilátky, odhadovaný geometrický průměr (variační koeficient [%] geometrického průměru) C_{max} v ustáleném stavu 8,92 µg/ml (35 %), $AUC_{0\text{-}168h}$ je 136 µg*h/ml (38 %) a údolní koncentrace C_{trough} je 127 ng/ml (58 %). Při jiném režimu, kdy je volanesorsen podáván v dávce 285 mg jednou za dva týdny, je hodnota údolní koncentrace C_{trough} přibližně 58,0 ng/ml a C_{max} a AUC jsou podobné jako u dávkovacího režimu jednou týdně.

Distribuce

Volanesorsen byl po subkutánním nebo intravenózním podání rychle a rozsáhle distribuován do tkání u všech hodnocených živočišných druhů. Odhadovaný objem distribuce v ustáleném stavu (V_{ss}) u pacientů s FCS je 330 l. Volanesorsen se vysoce váže na bílkoviny lidské plazmy (> 98 %) a tato vazba není závislá na koncentraci.

Studie *in vitro* ukazují, že volanesorsen není substrátem ani inhibitorem P-glykoproteinu (P-gp), proteinu BCRP, polypeptidů transportujících organické anionty (OATP1B1, OATP1B3), exportní pumpy žlučových kyselin (BSEP), transportérů organických kationtů (OCT1, OCT2) ani transportérů organických aniontů (OAT1, OAT3).

Biotransformace

Volanesorsen není substrátem metabolismu CYP a je metabolizován v tkáních endonukleázami na kratší oligonukleotidy, které jsou poté substrátem pro další metabolizaci exonukleázami. Hlavní složkou v krevním oběhu je nezměněný volanesorsen.

Studie *in vitro* svědčí o tom, že volanesorsen není inhibitorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 či CYP3A4 ani induktorem CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4.

Eliminace

Eliminace zahrnuje metabolizaci ve tkáních a vylučování močí. Záchyt výchozího léčivého přípravku v moči u lidí byl omezený; během 24 hodin po subkutánním podání dávky bylo zachyceno < 3 % podané dávky. Výchozí léčivý přípravek a metabolity se zkrácenými 5-mer až 7-mer řetězci představovaly přibližně 26 %, resp. 55 % oligonukleotidů zachycených v moči. Po subkutánním podání je konečný poločas eliminace přibližně 2 až 5 týdnů.

U zvířat byla eliminace volanesorsenu pomalá, probíhala zejména vyloučením v moči a odrážela rychlou clearance (zejména tkáněmi). V lidské moči byl zjištěn jak volanesorsen, tak kratší oligonukleotidové metabolity (zejména 7-merní metabolity [vytvořené buď 3′-delecemi nebo 5′-delecemi]).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika volanesorsenu podaného v jednorázové dávce či více dávkách zdravým dobrovolníkům a pacientům s hypertriglyceridemií ukázala, že C_{max} volanesorsenu je úměrná dávce při rozmezí 100 až 400 mg a AUC je při stejném dávkovacím rozmezí trochu vyšší než úměrná dávce. Ustáleného stavu bylo dosaženo přibližně 3 měsíce po zahájení léčby volanesorsenem. Po

subkutánním podání dávky 200 až 400 mg byla zjištěna akumulace u C_{trough} (7násobná až 14násobná) a nízký nebo žádný nárůst C_{max} či AUC. Při dávce 50 až 100 mg bylo zjištěno určité navýšení AUC a C_{max}. Vzhledem k tomu, že bude podávána dávka 285 mg jednou za dva týdny nebo 142,5 mg jednou týdně, předpokládá se při opakovaném podávání ve zdravotnickém zařízení malé zvýšení C_{max} nebo AUC.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha činnosti ledvin
Populační farmakokinetická analýza svědčí o tom, že mírná až střední porucha činnosti ledvin nemá klinicky relevantní účinek na systémovou expozici přípravku volanesorsen. U pacientů s těžkou poruchou činnosti ledvin nejsou k dispozici žádné údaje.

Porucha funkce jater
Farmakokinetika přípravku volanesorsen u pacientů s poruchou funkce jater není známa.

Věk, pohlaví, hmotnost a rasa
Na základě populační farmakokinetické analýzy nemá věk, tělesná hmotnost, pohlaví ani rasa klinicky významný účinek na expozici přípravku volanesorsen. U subjektů starších než 75 let jsou k dispozici omezené údaje.

Tvorba protilátek proti přípravku volanesorsen ovlivňující farmakokinetiku

Zdá se, že tvorba vazebných protilátek proti volanesorsenu zvyšuje 2násobně až 19násobně celkovou údolní koncentraci (C_{trough}).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu nebo reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích s podáním opakovaných dávek makaku jávskému byl zjištěn pokles počtu trombocytů v závislosti na dávce a čase. Pokles byl postupný, vytrvalý a počet trombocytů nepoklesl na nežádoucí hladinu. U jednotlivých makaků byla v 9měsíční studii skupin, jimž byl podáván léčivý přípravek, zjištěna těžká trombocytopenie při klinicky relevantních expozicích; a rovněž byla zjištěna v klinických studiích. Snížení počtu trombocytů nebylo akutní a počet poklesl pod hranici 50 000 buněk/µl. Po zastavení léčby se počet trombocytů obnovil, ale po opakovaném zahájení léčby u některých makaků znovu poklesl pod hranici 50 000 buněk/µl. Snížený počet trombocytů byl rovněž zjištěn ve studiích opakovaných dávek u hlodavců. Mechanismus účinku u zjištěné trombocytopenie v současné době není znám.

V neklinických studiích byly koncentrace přípravku volanesorsen v mléce kojících myší velmi nízké. Koncentrace v mléce u myší byly více než 800krát nižší než účinné tkáňové koncentrace v játrech myších matek. Vzhledem k nízké perorální biologické dostupnosti volanesorsenu se má za nepravděpodobné, že by tyto nízké koncentrace v mléce měly za následek systémovou expozici při kojení (viz bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.
Tato léčivý přípravek může být vyňat z chladničky a uchováván v původní krabičce při pokojové teplotě (do 30 °C) až po dobu 6 týdnů. Během tohoto 6týdenního období může být uchováván podle potřeby v chladničce i při pokojové teplotě (do 30 °C). Pokud není tento léčivý přípravek použit do 6 týdnů od prvního vyjmutí z chladničky, musí být ihned zlikvidován.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2–8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jednodávková předplněná injekční stříkačka ze skla třídy I se silikonizovanou zátkou z chlorobutylové pryže a zasazenou jehlou s krytem, která obsahuje 1,5 ml roztoku.

Velikost balení: jedna předplněná injekční stříkačka nebo vícečetné balení obsahující 4 předplněné injekční stříkačky (4 balení po 1 předplněné injekční stříkačce).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento léčivý přípravek se má před podáním vizuálně zkontrolovat. Roztok má být čirý a bezbarvý až lehce nažloutlý. Pokud je roztok zakalený nebo obsahuje viditelné částice, nesmí být obsah injekčně aplikován a léčivý přípravek má být vrácen do lékárny.
Každou předplněnou injekční stříkačku použijte pouze jednou a poté ji vložte do nádoby na likvidaci ostrých odpadů a zlikvidujte ji podle místních pokynů.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 03. května 2019.
Datum posledního prodloužení registrace: 04. duben 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.
Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uloženém v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.
Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Waylivra na trh se držitel rozhodnutí o registraci (MAH) musí v každém členském státě dohodnout s národním regulačním orgánem na obsahu a formátu vzdělávacího programu, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a všech dalších aspektů programu.
Cílem programu je poskytnout informace o rizicích trombocytopenie a krvácení, informovat o monitorování krevních destiček a sdělit bližší údaje o algoritmu pro nastavení frekvence dávky.
Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde se Waylivra uvádí na trh, měli všichni odborní pracovníci ve zdravotnictví, pacienti a pečovatelé, od kterých se očekává, že budou předepisovat, vydávat a užívat přípravek Waylivra, přístup k těmto vzdělávacím materiálům:

- vzdělávací materiál pro lékaře
- informační materiál pro pacienty

- **Vzdělávací materiál pro lékaře** by měl obsahovat:
  - Souhrn údajů o přípravku
  - Průvodce pro odborné pracovníky ve zdravotnictví

- **Průvodce pro odborné pracovníky ve zdravotnictví** má obsahovat tyto hlavní prvky:
  - Relevantní informace týkající se trombocytopenie a závažného krvácení
  - Podrobnosti o populaci s vyšším rizikem trombocytopenie a krvácení (např. osoby s hmotností nižší než 70 kg) a pacientech, u kterých je přípravek Waylivra kontraindikován (např. pacienti s chronickou nebo neobjasněnou trombocytopenií).
  - Doporučení týkající se sledování trombocytů včetně doporučení úpravy dávky, a to jak před léčbou, tak i po léčbě.
  - Pacienti by měli být informováni o možném vzniku trombocytopenie a nutnosti okamžitě vyhledat lékařskou pomoc, mají-li příznaky krvácení. Pacienti musí být upozorněni, aby si přečetli příbalovou informaci pro pacienta a průvodce pro pacienta/pečovatele.
  - Délka trvání léčby jednotlivým předpisem má být úměrná četnosti dávkování a sledování léčby volanesorsenem a má podporovat adherenci.
  - Informace o registru onemocnění FCS a poregistrační studii bezpečnosti (PASS) a důležitosti přispět k těmto studiím.

- **Balíček informací pro pacienty** má obsahovat:
  - Příbalovou informaci pro pacienta
  - Průvodce pro pacienta/pečovatele

- **Průvodce pro pacienta/pečovatele** má obsahovat tato klíčová sdělení:
  - Relevantní informace o trombocytopenii a závažném krvácení
  - Důležitost sledování hladiny trombocytů
  - Potřebu upravit dávku nebo zastavit léčbu na základě výsledků vyšetření
  - Znát příznaky trombocytopenie, upozornit na ně, pokud se vyskytnou, a vyhledat okamžitou lékařskou pomoc
  - Informace o registru onemocnění FCS a poregistrační studii bezpečnosti (PASS) a povzbuzení k účasti v těchto studiích.
  - Hlásit všechny nežádoucí účinky léčivého přípravku odborným pracovníkům ve zdravotnictví

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): žadatel má provést studii a dodat výsledky studie na základě registru pacientů. V této studii žadatel vyhodnotí bezpečnost přípravku Waylivra při trombocytopenii a krvácení (včetně míry výskytu, závažnosti a průběhu) u pacientů s FCS podle doporučené dávky a dávkovacího algoritmu a dále prozkoumá dodržování doporučení ke sledování trombocytů a požadované úpravy dávky. Žadatel zajistí dlouhodobé sledování pacientů v registru.	4. čtvrtletí 2028

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA – JEDNOTLIVÉ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Waylivra 285 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
volanesorsenum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje volanesorsenum natricum 200 mg, což odpovídá volanesorsenum 190 mg.
Jedna jednodávková předplněná injekční stříkačka obsahuje volanesorsenum 285 mg v 1,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Voda pro injekci, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 předplněná injekční stříkačka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem. Přípravek může být uchováván při pokojové teplotě až po dobu 6 týdnů.
Datum prvního vynětí z chladničky:

Uchovávejte injekční stříkačku ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Waylivra

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA – VÍCEČETNÉ BALENÍ S BLUE BOX

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Waylivra 285 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
volanesorsenum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje volanesorsenum natricum 200 mg, což odpovídá volanesorsenum 190 mg.
Jedna jednodávková předplněná injekční stříkačka obsahuje volanesorsenum 285 mg v 1,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Voda pro injekci, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Vícečetné balení: 4 předplněné injekční stříkačky (4 balení po 1 ks)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem. Přípravek může být uchováván při pokojové teplotě až po dobu 6 týdnů.

Uchovávejte injekční stříkačku ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Waylivra

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABIČKA – VÍCEČETNÉ BALENÍ BEZ BLUE BOX

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Waylivra 285 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
volanesorsenum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje volanesorsenum natricum 200 mg, což odpovídá volanesorsenum 190 mg.
Jedna jednodávková předplněná injekční stříkačka obsahuje volanesorsenum 285 mg v 1,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Voda pro injekci, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
1 předplněná injekční stříkačka. Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem. Přípravek může být uchováván při pokojové teplotě až po dobu 6 týdnů.

Datum prvního vynětí z chladničky:

Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce, aby byla chráněna před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Waylivra

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Waylivra 285 mg injekce
volanesorsenum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1,5 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Waylivra 285 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
volanesorsenum

▼Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Waylivra a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Waylivra používat
3. Jak se přípravek Waylivra používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Waylivra uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Waylivra a k čemu se používá

Waylivra obsahuje léčivou látku volanesorsen, která pomáhá léčit onemocnění zvané syndrom familiární chylomikronemie (FCS). FCS je genetické onemocnění, které vede k abnormálnímu zvýšení hladiny tuků, nazývaných triglyceridy, v krvi. Důsledkem může být zánět slinivky, který způsobuje silnou bolest. Společně s dietou s kontrolovaným nízkým příjmem tuků napomáhá přípravek Waylivra při snižování hladiny triglyceridů v krvi.

Přípravek Waylivra může být podáván poté, co jiné přípravky na snížení hladiny triglyceridů v krvi nebyly dostatečně účinné.

Přípravek Waylivra dostanete pouze v případě, že genetické vyšetření potvrdilo Vaše onemocnění FCS a riziko zánětu slinivky se u Vás považuje za vysoké.

Během léčby přípravkem Waylivra byste měl(a) pokračovat v dietě s velmi nízkým příjmem tuků, kterou Vám předepsal Váš lékař.

Tento léčivý přípravek je určen pro pacienty od 18 let věku.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Waylivra používat

Nepoužívejte přípravek Waylivra:
- jestliže jste alergický(á) na volanesorsen nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte onemocnění zvané trombocytopenie, což znamená, že máte velmi nízký počet krevních destiček v krvi (méně než 140 x 10^9/l). Toho si můžete všimnout tak, že pokud se

poraníte, poteče Vám krev a bude trvat dlouhou dobu, než krvácení ustane (déle než 5 nebo 6 minut při poškrábání kůže). Váš lékař Vám před zahájením léčby tímto přípravkem na toto onemocnění udělá test. Možná jste až doteď nevěděli, že máte toto onemocnění nebo co ho mohlo způsobit.

Pokud se Vás některá z výše uvedených možností týká, nebo pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

Upozornění a opatření
Před použitím přípravku Waylivra se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud máte nebo jste měl(a) kteroukoli z níže uvedených zdravotních obtíží:

- Velmi vysoké hladiny triglyceridů, jež nejsou způsobeny FCS.
- Nízký počet krevních destiček, což je typ buněk v krvi, které se shlukují a napomáhají tak srážení krve (trombocytopenie); Váš lékař Vám dříve, než začnete tento přípravek používat, udělá krevní test, kterým Vám počet krevních destiček zkontroluje.
- Jakékoli obtíže s játry či ledvinami.

Krevní testy
Dříve, než začnete tento přípravek používat, Vám Váš lékař udělá krevní test, kterým Vám zkontroluje počet krevních destiček, a poté, jakmile začnete přípravek Waylivra používat, Vám jej bude dělat v pravidelných intervalech.

Pokud se u Vás projeví jakékoli známky nízké hladiny krevních destiček, jako je neobvyklé nebo dlouhé krvácení, rudé tečky na kůži (zvané petechie), nevysvětlitelné modřiny, krvácení, jež nepřestává, nebo krvácení z nosu, nebo pokud budete pociťovat ztuhlost krku nebo těžkou bolest hlavy, musíte ihned vyhledat svého lékaře.

Váš lékař může dělat krevní testy každé 3 měsíce, aby zkontroloval, jestli nemáte známky poškození jater. Měli byste okamžitě navštívit svého lékaře, jestliže se u Vás objeví jakékoliv známky poškození jater jako například zežloutnutí pokožky nebo bělma v oku, bolest břicha nebo jeho otok, pocit na zvracení nebo zvracení, zmatenost nebo celkový pocit nemoci.

Pokud je to nutné, lékař u Vás může změnit četnost používání tohoto léčivého přípravku nebo může jeho používání na určitou dobu zastavit. Může být nezbytné obrátit se na lékaře se specializací na onemocnění krve, který stanoví, jestli byste měli pokračovat v léčbě přípravkem Waylivra, nebo ne.

Vyšetření moči
Váš lékař u Vás může udělat vyšetření moči a/nebo krve každé 3 měsíce, aby zkontroloval, zda nemáte známky poškození ledvin. Měli byste okamžitě navštívit svého lékaře, máte-li jakékoliv známky poškození ledvin, jako například otok kotníků, dolních končetin a nohou, menší množství moči, než je u Vás obvyklé, dušnost, pocit na zvracení, zmatenost nebo pocit velké únavy nebo ospalosti.

Dieta
Dříve, než začnete tento přípravek používat, byste měl(a) dodržovat dietu, která napomáhá při snižování hladiny triglyceridů v krvi.

Je důležité, abyste v době, kdy používáte přípravek Waylivra, tuto dietu snižující triglyceridy dodržoval(a).

Děti a dospívající
Nepoužívejte přípravek Waylivra, pokud jste mladší 18 let. Přípravek Waylivra nebyl hodnocen u pacientů mladších 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Waylivra
Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je důležité, abyste lékaře informoval(a), jestliže jste již léčen(a) kterýmikoli z dále uvedených léků:

- přípravky, jež brání vzniku krevních sraženin, např. kyselina acetylsalicylová, dipyridamol nebo warfarin.
- jiné přípravky, které mohou změnit srážlivost krve, včetně nesteroidních protizánětlivých léků, jako je ibuprofen; léky používané k prevenci infarktu a mozkových příhod, jako je klopidogrel, tikagrelor a prasugrel; antibiotika, jako je penicilin; léky, jako je ranitidin (používá se k omezení žaludeční kyseliny) a chinin (používá se k léčbě malárie).
- přípravky, jež mohou způsobit jaterní obtíže, jako je paracetamol.

Přípravek Waylivra s alkoholem
Účinek používání přípravku Waylivra s alkoholem není znám. Během léčby tímto přípravkem je třeba se konzumaci alkoholu vyvarovat z důvodu rizika potíží s játry.

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat. Je lepší se vyvarovat používání přípravku Waylivra během těhotenství.

Není známo, zda přípravek Waylivra proniká do mateřského mléka. Doporučuje se, abyste si o kojení promluvila se svým lékařem, abyste zjistila, co je pro Vás a Vaše dítě nejvhodnější.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Není pravděpodobné, že by měl přípravek Waylivra vliv na Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Waylivra používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Před tím, než dostanete tento přípravek, lékař vyloučí jiné příčiny vysokých hladin triglyceridů, jako je například cukrovka nebo potíže se štítnou žlázou.

Váš lékař Vám řekne, jak často máte tento přípravek používat. Váš lékař u Vás může v závislosti na výsledcích Vašich krevních testů a vyšetření moči nebo výskytu nežádoucích účinků změnit četnost používání tohoto přípravku nebo může jeho používání na určitou dobu nebo úplně zastavit.

Vy nebo osoba, která o Vás pečuje (pečovatel), budete zaškolen(a) v použití přípravku Waylivra podle pokynů obsažených v této příbalové informaci. Přípravek Waylivra se má injekčně podávat pod kůži (subkutánní nebo „sc“ podání) způsobem, který Vám ukázali lékař, zdravotní sestra nebo lékárník, a měl(a) byste se ujistit, že jste si vstříkl(a) veškerou tekutinu obsaženou v injekční stříkačce. Jedna jednorázová, předplněná injekční stříkačka s tímto přípravkem Vám poskytne dávku 285 mg v 1,5 ml.

Je důležité, abyste si před použitím tohoto přípravku přečetl(a) návod k použití, porozuměl(a) jste mu a pečlivě jste jej dodržoval(a).

Návod k použití je uveden na konci této příbalové informace.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Waylivra, než jste měl(a):
Jestliže jste si injekčně podal(a) příliš velké množství přípravku Waylivra, obraťte se ihned na svého lékaře nebo lékárníka nebo ihned navštivte pohotovostní oddělení nemocnice, a to i pokud nemáte žádné příznaky.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Waylivra
Jestliže jste vynechal(a) dávku, obraťte se na svého lékaře s dotazem, kdy si máte podat další dávku. Pokud dojde k vynechání dávky a zjistíte to do 48 hodin, měli byste si co nejdříve podat vynechanou dávku. Pokud si to neuvědomíte do 48 hodin, pak byste měli vynechanou dávku přeskočit a podat další plánovanou injekci. Nepodávejte si více než jednu dávku během 2 dnů.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Waylivra
Nepřestávejte používat přípravek Waylivra, pokud jste si o ukončení jeho používání nepromluvil(a) se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky
Jestliže se u Vás vyskytne některý z následujících nežádoucích účinků, okamžitě kontaktujte lékaře: Příznaky, které mohou naznačovat nízký počet krevních destiček v krvi (krevní destičky jsou buňky důležité pro srážení krve). Pokud se u Vás projeví jakékoli známky nízké hladiny krevních destiček, jako je neobvyklé nebo dlouhé krvácení, rudé tečky na kůži (zvané petechie), nevysvětlitelné modřiny, krvácení, jež nepřestává, nebo krvácení z nosu, nebo pokud budete pociťovat ztuhlost krku nebo těžkou bolest hlavy, musíte ihned vyhledat svého lékaře.

Jiné nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 osob)
- Reakce v místě injekce (vyrážka, bolest, zarudnutí, horkost nebo teplo, suchost, otok, svědění, brnění, ztvrdnutí, kopřivka, puchýře, pupínky, zhmoždění, krvácení, necitlivost, bledost, změna barvy nebo pocit pálení v místě injekce). Pravděpodobnost reakce v místě injekce můžete snížit, pokud před podáním injekce necháte přípravek Waylivra ohřát na pokojovou teplotu a pokud si po vpíchnutí injekce dáte na místo vpichu led.
- Bolest hlavy
- Bolest svalu
- Zimnice

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 osob)
- Neobvykle vysoká hladina bílých krvinek zjištěná krevními testy.
- Neobvykle nízká hladina bílých krvinek zjištěná krevními testy (známá jako lymfopenie).
- Snadné či nadměrné zhmoždění nebo zhmoždění bez zjevné příčiny.
- Krvácení pod kůži, které vypadá jako vyrážka, krvácení z dásní či úst, krev v moči nebo ve stolici, krvácení z nosu nebo neobvykle silné menstruační krvácení.
- Alergická reakce, jejíž příznaky zahrnují vyrážku, ztuhlost kloubu nebo horečku.
- Krev nebo bílkovina v moči.
- Změny výsledků některých krevní testů, včetně:
    - zvýšení hladiny některých složek krve: kreatininu, močoviny, transamináz, jaterních enzymů,
    - prodloužení doby krevní srážlivosti,

    - pokles hladin hemoglobinu v krvi,
    - pokles rychlosti průtoku krve ledvinami.
- Diabetes, jehož příznaky zahrnují zvýšenou žízeň, častou potřebu močení (zejména v noci), extrémní hlad, silnou únavu a nevysvětlitelný úbytek hmotnosti.
- Problémy se spaním.
- Necitlivost, brnění nebo pocit píchání, pocit na omdlení nebo mdloby, závratě nebo třes.
- Poruchy vidění, jako jsou záblesky nebo krátká, přechodná slepota na jedno oko, krvácení pod povrchem oka nebo rozmazané vidění.
- Vysoký krevní tlak.
- Nával horka, zvýšené pocení, noční pocení, pocit horka, bolest, onemocnění podobající se chřipce nebo celkový pocit nepohody.
- Kašel, ztížené dýchání, zablokovaný nos, otok hrdla, sípot.
- Pocit na zvracení nebo zvracení, suchost úst, průjem, otok krku, obličeje nebo dásní, bolest v žaludku nebo otok, porucha trávení.
- Zarudnutí kůže, vyrážka, pupínky, ztluštění nebo zjizvení kůže nebo svědění kůže známé jako kopřivka.
- Bolest v rukou či nohou, bolest ve velkých kloubech paží a nohou včetně loktů, zápěstí, kolen a kotníků, další bolest nebo ztuhlost kloubu, bolest zad, bolest krku, bolest čelisti, svalové křeče nebo jiná bolest těla.
- Těžká únava, slabost či nedostatek energie, zadržování tekutin, bolest na hrudi nesouvisející se srdcem.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete také hlásit přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Waylivra uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Neužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku injekční stříkačky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Waylivra může být po vynětí z chladničky uchováván v původní krabičce při pokojové teplotě (do 30 °C) až po dobu 6 týdnů. Během této doby může být tento přípravek podle potřeby uchováván buď při pokojové teplotě, nebo uložen zpět do chladničky. Zaznamenejte datum prvního vynětí balení z chladničky na vyhrazené místo na vnější krabičce. Pokud přípravek nepoužijete do 6 týdnů po prvním vynětí z chladničky, zlikvidujte jej. Jestliže uplynula data použitelnosti uvedená na štítku injekční stříkačky během 6 týdnů při pokojové teplotě, injekční stříkačku nepoužijte a zlikvidujte ji.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud je roztok zakalený nebo obsahuje částice; roztok má být čirý a bezbarvý až slabě nažloutlý.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Waylivra obsahuje
Léčivou látkou je volanosersenum. Jeden ml obsahuje volanesorsenum natricum 200 mg, což odpovídá volanesorsenum 190 mg. Jedna jednodávková předplněná injekční stříkačka obsahuje volanesorsenum 285 mg v 1,5 ml roztoku.

Dalšími složkami tohoto přípravku jsou voda pro injekci, hydroxid sodný a kyselina chlorovodíková (k úpravě kyselosti, viz bod 2 pod nadpisem „Sodík“).

Jak přípravek Waylivra vypadá a co obsahuje toto balení
Přípravek Waylivra se dodává v krabičce jako jednodávková injekční stříkačka s jehlou a krytem jehly, předplněná čirým bezbarvým až slabě nažloutlým roztokem. Stříkačka je naplněna tak, že po úplném stlačení pístu nadávkuje 1,5 ml roztoku.

Přípravek Waylivra se dodává buď v krabičce obsahující 1 předplněnou injekční stříkačku, nebo jako vícečetné balení obsahující 4 předplněné injekční stříkačky (4 balení po jednokusové krabičce).

Držitel rozhodnutí o registraci
Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
St. James House
72 Adelaide Road, Dublin 2
D02 Y017
Irsko

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.
Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

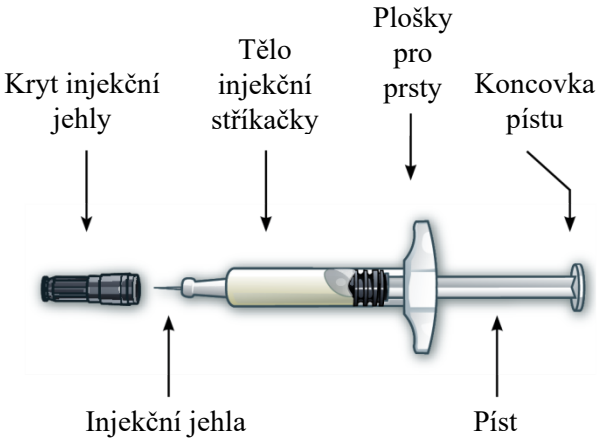
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: http://www.ema.europa.eu/.

Návod k použití

Waylivra je injekce, která se podává pod kůži jednorázovou předplněnou stříkačkou.

Nepoužívejte přípravek Waylivra, dokud plně neporozumíte níže uvedenému postupu. Pokud máte jakékoli dotazy týkající se toho, jak se přípravek Waylivra používá, obraťte se laskavě na svého lékaře nebo lékárníka.

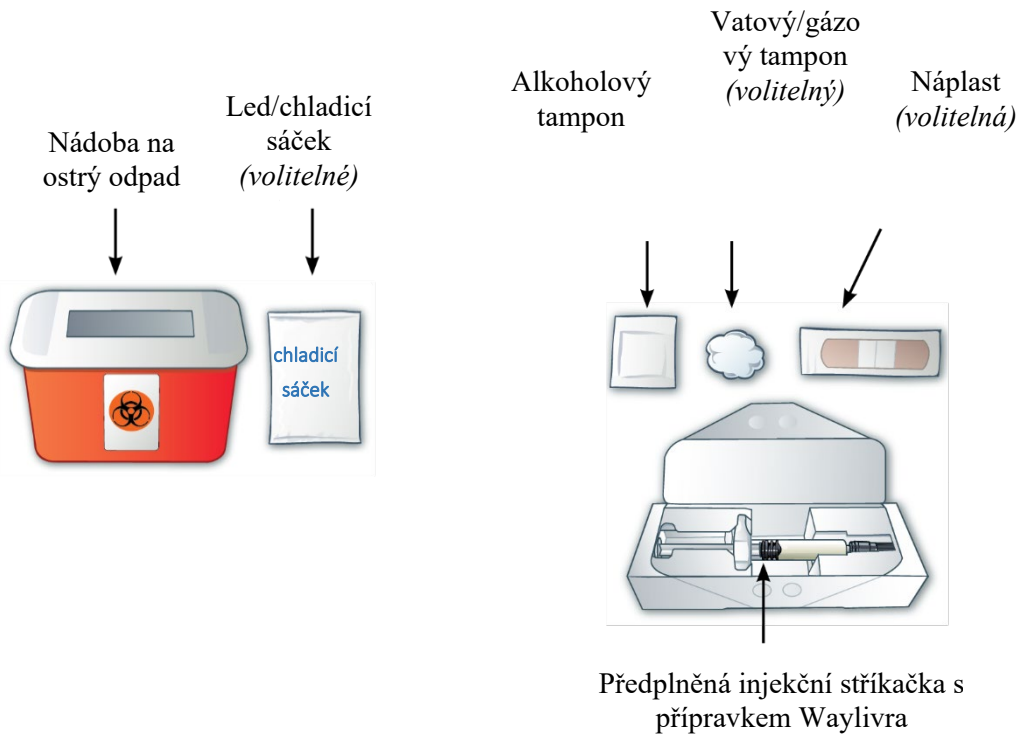
Součásti předplněné injekční stříkačky



Příprava na podání injekce

1. Umytí rukou a příprava materiálu

Důkladně si umyjte ruce mýdlem (nejméně 3 minuty) a dobře si je osušte.
Položte níže uvedené položky na čistý plochý povrch v dobře osvětleném místě (obrázek A).



Obrázek A

2. Ohřátí injekce na pokojovou teplotu

Pokud byla předplněná injekční stříkačka uložena v chladničce, nechte ji ohřát na pokojovou teplotu tak, že ji vyjmete z chladničky nejméně 30 minut před podáním injekce.

Injekční podání chladné tekutiny může způsobit reakce v místě vpichu, jako je bolest, zarudnutí či otok.

Nezahřívejte injekční stříkačku žádným jiným způsobem, například v mikrovlnné troubě či horké vodě.

Obrázek B

3. Kontrola doby použitelnosti

Zkontrolujte dobu použitelnosti uvedenou na krabičce.

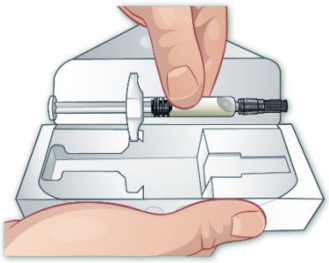
Doba použitelnosti na obalu se týká životnosti přípravku uchovávaného v chladničce.

Datum prvního vynětí balení z chladničky je nutné zaznamenat na vyhrazené místo na vnější krabičce.

Nepoužívejte přípravek Waylivra, pokud je datum použitelnosti prošlé nebo pokud byl přípravek uchováván při pokojové teplotě déle než 6 týdnů. Požádejte svého lékaře nebo lékárníkao nový přípravek.

4. Vynětí stříkačky a kontrola přípravku

Otevřete krabičku a vyndejte z ní stříkačku tak, že uchopíte tělo stříkačky a vytáhnete ji rovně nahoru (obrázek C).

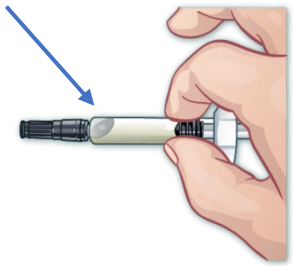


Obrázek C

Podívejte se na tekutinu ve stříkačce. Přípravek má být čirý až lehce nažloutlý. Je normální, že uvidíte velkou vzduchovou bublinu (obrázek D).

Nepokoušejte se vzduchovou bublinu před podáním injekce odstranit. Vstříknutí roztoku se vzduchovou bublinou je neškodné.

Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud je tekutina zakalená nebo v ní plují částice.



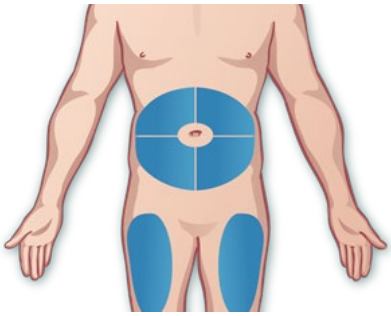
Obrázek D

5. Výběr místa injekce

Pokud si injekci podáváte sám/sama:

Břicho – břicho, jako je tomu na obrázku, kromě oblasti 5 cm v okolí pupku

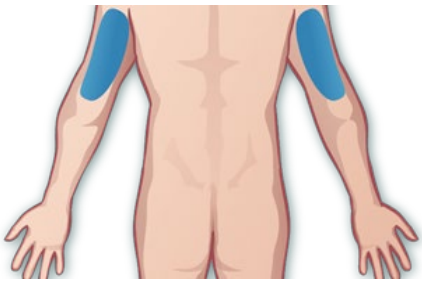
Stehna – přední střední část, jako je tomu na obrázku (obrázek E)



Obrázek E

Pokud podáváte injekci jiné osobě jako pečovatel (navíc k výše uvedeným místům):

Paže – zadní horní část, jako je tomu na obrázku (obrázek F)



Obrázek F

Pro všechny injekce:

Při každé injekci střídejte místo podání.

Neaplikujte injekci v oblasti pasu, kde se může oblečení otírat o místo vpichu nebo na něj může tlačit.

Neaplikujte léčivý přípravek do míst s tetováním, pigmentovými znaménky, jizvami, mateřskými znaménky, modřinami, vyrážkou nebo do míst, kde je

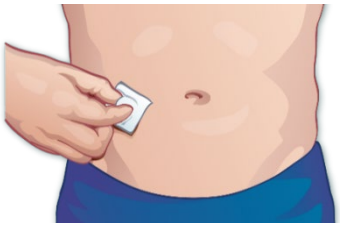
kůže bolestivá, zarudlá, zatvrdlá, poškozená, popálená nebo zanícená.

Pokud si nejste jistý(á), kam máte injekci podat, poraďte se se zdravotnickým pracovníkem.

Podání injekce

6. Příprava místa injekce

Očistěte zvolené místo vpichu alkoholovým tamponem (obrázek G).



Obrázek G

7. Sejmutí krytu z injekční jehly

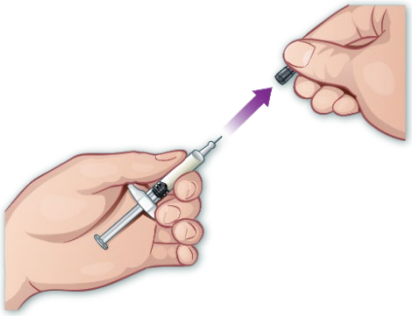
Odstraňte kryt z injekční jehly tak, že uchopíte tělo injekční stříkačky, aby jehla směřovala od pryč Vás, a stáhnete kryt směrem rovně dopředu (obrázek H).

Na špičce injekční jehly můžete vidět kapku tekutiny. To je normální.

Při snímání krytu injekční jehly **nedržte** injekční stříkačku za píst nebo koncovku pístu.

Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud jehla vypadá poškozeně.

Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud ji upustíte nebo spadne, když je z injekční jehly sejmutý kryt.



Obrázek H

8. Vytvoření kožní řasy stisknutím kůže

Volnou rukou stiskněte kůži okolo místa injekce (obrázek I).

Obrázek I

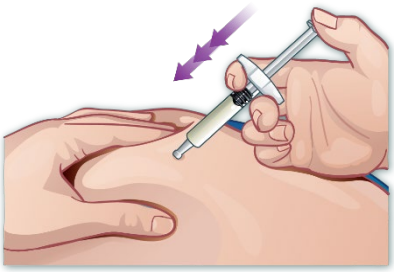
9. Vpíchnutí jehly

Vpíchněte jehlu do místa injekce rychlým, pevným pohybem. Nedotýkejte se při tom koncovky pístu. Jehlu je nutné vpíchnout v úhlu 45 stupňů vzhledem k povrchu kůže (obrázek J).

Obrázek J

10. Vstříknutí přípravku Waylivra

Při vstřikování tekutiny držte injekční stříkačku tak, abyste měl(a) palec na pístu a **pomalu** stiskněte píst, kam až to půjde, dokud se injekční stříkačka zcela nevyprázdní (obrázek K a L).

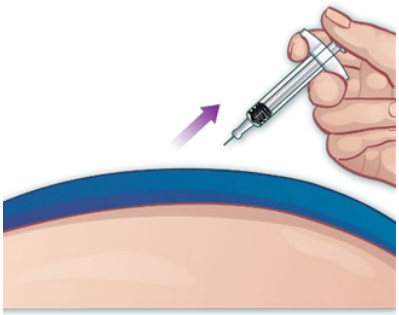


Obrázek K

Obrázek L

11. Vytažení injekční jehly

Vyjměte injekční jehlu z místa injekce tak, že jí vytáhnete pod stejným úhlem jako při vpichování (obrázek M).



Obrázek M

Po injekci

12. Vložení použité injekční stříkačky do nádoby na ostrý odpad

Ihned po podání injekce zlikvidujte použitou injekční stříkačku podle pokynů zdravotnického pracovníka. Obvykle se ukládá do nádoby na likvidaci ostrého odpadu (obrázek N) níže uvedeným postupem.

Obrázek N

Po podání injekce vyhoďte kryt jehly.

Nenasazujte jej zpět na injekční stříkačku.

Pokud nemáte nádobu na ostrý odpad, můžete použít domácí nádobu, která:

- je vyrobena z vysoce odolného plastu,
- se dá uzavřít těsným víkem odolným proti propíchnutí tak, aby se ostrý odpad nemohl dostat ven,
- je během použití ve svislé poloze a je stabilní,
- je nepropustná,
- je řádně označená a její označení upozorňuje na přítomnost nebezpečného odpadu.

Když je nádoba na ostrý odpad téměř plná, budete muset při její správné likvidaci dodržovat místní pokyny. Pro likvidaci použitých injekčních jehel a stříkaček mohou existovat zvláštní místní předpisy. Zeptejte se na podrobné údaje o likvidaci ostrého odpadu v místě svého bydliště svého lékárníka nebo se podívejte na webové stránky místního zdravotnického orgánu (jsou-li k dispozici).

Neodhazujte použitou nádobu na ostrý odpad do domácího odpadu.

Použitou nádobu na ostrý odpad **nerecyklujte**.

Nádobu na ostrý odpad vždy uchovávejte mimo dosah dětí a domácích zvířat.

13. Ošetření místa injekce

Pokud v místě injekce uvidíte krev, zlehka na něj přitiskněte sterilní vatový nebo gázový tampon a podle potřeby jej přelepte náplastí (obrázek O).

Po podání injekce místo vpichu **nemněte a neškrábejte**.

Obrázek O

Na místo injekce můžete též přiložit led, aby se omezila bolest, zarudnutí nebo pocit nepohody (obrázek P).

Obrázek P

Uchovávání

Informace o uchovávání

Když obdržíte přípravek Waylivra, je nutné předplněné stříkačky uchovávat v jejich obalu v chladničce (2 °C-8 °C).

Přípravek Waylivra může být uchováván ve vnější krabičce, aby byl chráněn před světlem, při pokojové teplotě (8 °C-30 °C) až po dobu 6 týdnů. Během tohoto 6týdenního období může být tento přípravek uchováván buď při pokojové teplotě, nebo uložen zpět do chladničky.

Předplněnou stříkačku s přípravkem Waylivra **chraňte** před mrazem.

Nevyndávejte přípravek z obalu a nesnímejte kryt z jehly, dokud nebudete připraven(a) injekci podat.

Pokud není tento léčivý přípravek použit do 6 týdnů od prvního vyjmutí z chladničky, ihned jej zlikvidujte. Abyste si byl(a) jistý(á), věnujte pozornost datu, které jste zaznamenal(a) na krabičku.