

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Waylivra 285 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml sisaldab 200 mg naatriumvolanesorseeni, mis vastab 190 mg volanesorseenile.

Üks üheannuseline süstel sisaldab 285 mg volanesorseeni 1,5 ml lahuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Selge, värvitu kuni kergelt kollane lahus, mille pH on ligikaudu 8 ja osmolaalsus 363...485 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Waylivra on näidustatud täiendavaks raviks lisaks dieedile geeniuuringuga kinnitatud perekondliku külomikroneemia sündroomi ja suure pankreatiidiriskiga täiskasvanud patsientidele, kellel dieedi ja triglütseriidide sisaldust vähendava raviga ei ole saavutatud piisavat ravivastust.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ravi peab alustama ja jälgima perekondliku külomikroneemia sündroomiga patsientide ravis kogenud arst. Enne Waylivraga ravi alustamist tuleb välistada hüpertriglütserideemia sekundaarsed põhjused (nt ravile allumatu diabeet, hüpotüreoidism) või neid asjakohaselt ravida.

Soovitav algannus on 285 mg/1,5 ml subkutaanse süstena üks kord nädalas kolme kuu jooksul. Pärast kolmandat kuud tuleb annustamise sagedust vähendada 285 milligrammini iga kahe nädala järel.

Kuid patsientidel, kellel on pärast kolm kuud 285 mg volanesorseeni üks kord nädalas manustamist seerumi triglütseriidide sisaldus vähenenud vähem kui 25% või kellel ei õnnestu saavutada seerumi triglütseriidide väiksemat sisaldust kui 22,6 mmol/l, tuleb ravi lõpetada.

Kui pärast kuuekuulist ravi volanesorseeniga ei ole seerumi triglütseriidide sisaldus kogenud raviarsti hinnangul piisavalt vähenenud, võib tingimusel, et trombotsüütide arv on normivahemikus, kaaluda 285 mg annuse manustamissageduse suurendamist ühe korrani nädalas. Kui pärast üheksandat ravikuud ei ole üks kord nädalas manustatud 285 mg volanesorseeni triglütseriidide sisaldust oluliselt vähendanud, tuleb patsiendi annus uuesti tiitrida 285 mg-le iga kahe nädala järel.

Patsiente tuleb juhendada süsti tegema arsti määratud manustamissagedusega, iga kord samal nädalapäeval.

Patsiendile tuleb öelda, et kui annus jääb manustamata ja ta märkab seda 48 tunni jooksul, tuleb manustamata jäänud annus süstida niipea kui võimalik. Kui seda ei ole 48 tunni jooksul märgatud, siis tuleb annus vahele jätta ja teha järgmine süst planeeritud ajal.

Trombotsüütide arvu jälgimine ja annuse kohandamine

Enne ravi alustamist tuleb määrata trombotsüütide arv. Kui trombotsüütide arv on alla $140 \times 10^9/l$, tuleb ligikaudu ühe nädala pärast teha uus analüüs. Kui trombotsüütide arv on ka teisel analüüsil alla $140 \times 10^9/l$, ei tohi ravi Waylivraga alustada (vt lõik 4.3).

Sõltuvalt trombotsüütide arvust, tuleb pärast ravi alustamist patsientidel seda kontrollida vähemalt iga kahe nädala tagant.

Ravi ja jälgimine tuleb korraldada tabelis 1 antud laboratoorsete väärtuste järgi.

Iga patsiendi puhul, kelle ravi raske trombotsütopeenია tõttu katkestatakse või lõpetatakse, tuleb siis, kui trombotsüütide arv taastub väärtuseni $\geq 100 \times 10^9/l$, ravi taas alustamisega kaasnevat kasu ja riski hoolikalt kaaluda. Ravi katkestanud patsientide suhtes tuleb enne ravi jätkamist konsulteerida hematoloogiga.

Tabel 1. Jälgimis- ja ravisoovitused Waylivra kasutamisel

Trombotsüütide arv ($\times 10^9/l$)	Annus (285 mg süstel)	Jälgimissagedus
Normaalne (≥ 140)	Algannus: iga nädal 3 kuu pärast: iga 2 nädala järel	Iga 2 nädala järel
100 kuni 139	Iga 2 nädala järel	Iga nädal
75 kuni 99	Katkestage ravi ≥ 4 nädalaks ja jätkake ravi, kui trombotsüütide arv on $\geq 100 \times 10^9/l$	Iga nädal
50 kuni 74^a	Katkestage ravi ≥ 4 nädalaks ja jätkake ravi, kui trombotsüütide arv on $\geq 100 \times 10^9/l$	Iga 2...3 päeva järel
Vähem kui 50^{a, b}	Katkestage ravi Soovitav on kasutada glükokortikoidide	Iga päev

^a Soovitused trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite / MSPVA-de / antikoagulantide kasutamise kohta vt lõik 4.4.

^b Volanesorseenravi võimaliku jätkamise kasu ja riskide hindamiseks tuleb konsulteerida hematoloogiga.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel ei ole algannuse kohandamine vajalik. Kliinilisi andmeid 65-aastaste ja vanemate patsientide kohta on piiratud hulgal (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Kerge kuni keskmise neerukahjustusega patsientidel ei ole algannuse kohandamine vajalik. Ohutus ja efektiivsus raske neerukahjustusega patsientidel ei ole tõestatud ja neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Maksakahjustusega patsiendid

Seda ravimpreparaati ei ole maksakahjustusega patsientidel uuritud. Ravimpreparaat ei metaboliseeru maksas tsütokroom P450 ensüümisüsteemi vahendusel, seetõttu on ebatõenäoline, et maksakahjustusega patsiendid vajaksid annuse kohandamist.

Lapsed

Selle ravimpreparaadi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ravim on mõeldud ainult subkutaanseks kasutamiseks. Mitte manustada intramuskulaarselt ega intravenoosselt.

Iga süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne manustamist tuleb Waylivrat visuaalselt kontrollida. Lahus peab olema selge ja värvitu kuni kergelt kollane. Kui lahus on hägune või sisaldab nähtavaid osakesi, ei tohi seda süstida ja ravimpreparaat tuleb apteeki tagastada.

Esimene süstimine, mille teeb patsient või hooldaja, peab toimuma sobiva kvalifikatsiooniga tervishoiutöötaja juhendamisel. Patsiente ja/või hooldajaid tuleb õpetada ravimpreparaati manustama pakendi infolehes kirjeldatud juhiste järgi.

Enne süstimist tuleb süstlil lasta soojeneda toatemperatuurini. See tuleb vähemalt 30 minutit enne kasutamist külmkapist (2 °C...8 °C) välja võtta. Muud soojendamismeetodeid ei tohi kasutada. Süstlis olev suur õhumull on normaalne nähtus. Ärge püüdke õhumulli süstlist väljutada.

Tähtis on süstekohti vahetada. Süstekohad on kõhul, reite ülaosas või õlavarre välisküljel. Kui süstitakse õlavarre, peab süsti tegema teine inimene. Vältida tuleb süstimist vöökohta ja mujale, kus rõivaste tõttu võib tekkida surve või hõõrdumine. Ravimpreparaati ei tohi süstida tätoveeringutesse, sünnimärkidesse, verevalumitesse, lööbega kaetud nahale ega piirkondadesse, kus nahk on valulik, punetav, kõvenenud, verevalumites, kahjustatud, põlenud või põletikus.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Krooniline või seletamatu trombotsütopeenia. Ravi ei tohi alustada trombotsütopeeniaga (trombotsüütide arv $< 140 \times 10^9/l$) patsientidel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Trombotsütopeenia

Perekondliku külomikroneemia sündroomiga patsientidel on Waylivrat väga sageli seostatud trombotsüütide arvu vähenemisega, mille tagajärjel võib tekkida trombotsütopeenia (vt lõik 4.8). Väiksema kehakaaluga (alla 70 kg) patsientidel võib ravi ajal selle ravimpreparaadiga olla suurem kalduvus trombotsütopeenia tekkeks. Perekondliku külomikroneemia sündroomiga patsientide ravi ajal selle ravimpreparaadiga on tähtis hoolikas jälgimine trombotsütopeenia suhtes (vt lõik 4.2). Jälgimissageduse kohandamise ja annustamise soovitusel on esitatud tabelis 1 (vt lõik 4.2).

Kui trombotsüütide arv on $< 75 \times 10^9/l$, tuleb kaaluda trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite / MSPVA-de / antikoagulantide kasutamise katkestamist. Kui trombotsüütide arv on $< 50 \times 10^9/l$, tuleb ravi nimetatud ravimpreparaatidega katkestada (vt lõik 4.5).

Patsiente tuleb juhendada, et nad teataksid kohe oma arstile, kui tekivad mis tahes veritsusnähud. Need võivad olla petehhiad, spontaansed verevalumid, subkonjunktivaalne veritsus või muu ebaharilik veritsus (sealhulgas ninaverejooksud, igemete veritsus, veri väljaheites või ebatavaliselt tugev menstruaalveritsus), kaela jäikus, ebatüüpiline tugev peavalu või mis tahes pikaajaline veritsus.

LDL-kolesterooli sisaldus

Ravi ajal Waylivraga võib LDL-kolesterooli sisaldus suureneda, aga jääb tavaliselt normivahemikku.

Renaalne toksilisus

Pärast volanesorseeni ja muude subkutaanselt ja intravenoosselt manustatavate antisenss-oligonukleotiidide manustamist on täheldatud renaalset toksilisust. Nefrotoksilisuse avastamiseks on soovitatav iga kolme kuu tagant teha tavaline uriini ribaanalüüs. Kui analüüsi vastus on positiivne, tuleb neerufunktsiooni põhjalikumalt hinnata, sealhulgas määrata kreatiniini sisaldus seerumis, koguda proteinuuria kvantitatiivseks määramiseks 24 tunni uriin ja hinnata kreatiniini kliirensit. Kui tuvastatakse proteinuuria ≥ 500 mg/d või kui tuvastatakse seerumi kreatiniinisalduse suurenemine $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 $\mu\text{mol/l}$), s.t üle normivahemiku ülempiiri (ULN), või kui hinnanguline kreatiniini kliirens on CKD-EPI valemi järgi ≤ 30 ml/min/1,73 m², tuleb ravi lõpetada. Ravi tuleb lõpetada ka siis, kui enne eelnevaid kinnitavaid uuringuid ilmnevad ükskõik millised neerukahjustuse kliinilised sümptomid või nähud.

Hepatotoksilisus

Pärast muude subkutaanselt ja intravenoosselt manustatavate antisenss-oligonukleotiidide manustamist on täheldatud maksaensüümide sisalduse suurenemist. Hepatotoksilisuse avastamiseks tuleb iga kolme kuu tagant määrata seerumis maksaensüümide ja bilirubiini sisaldus. Kui ALAT või ASAT sisaldus on üks kord $> 8 \times \text{ULN}$ või püsivalt (≥ 2 nädalat) $> 5 \times \text{ULN}$, või kui ALAT või ASAT sisaldus on suurenenud vähem, aga sellega kaasneb üldbilirubiini sisalduse suurenemine $> 2 \times \text{ULN}$ või INR $> 1,5$, tuleb ravi lõpetada. Ravi tuleb lõpetada ka siis, kui ilmnevad ükskõik millised maksakahjustuse või hepatiidi kliinilised sümptomid või nähud.

Immunogeensus ja põletik

Ei leitud tõendeid, et ravimivastaste antikehade olemasolu muudaks ravimi ohutusprofiili või kliinilist ravivastust. Kui kahtlustate kliiniliselt olulise toimega ravimivastaste antikehade moodustumist, võtke antikehade analüüsimiseks ühendust müügiloa hoidjaga.

Põletiku hindamiseks tuleb iga kolme kuu tagant määrata erütrotsüütide settekiirus (ingl ESR).

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 285 mg annuses, mis tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed volanesorseeni ja tsütokroom P450 (CYP) ensüümide substraatide, indutseerijate ja inhibiitorite ning ravimi transportvalkude vahel eeldatavasti puuduvad. Ei ole teada, kas volanesorseenist tingitud triglütseriidide sisalduse vähenemine ja sellele potentsiaalselt järgnev põletiku nõrgenemine põhjustab CYP ensüümide ekspressiooni normaliseerumist.

Kliinilistes uuringutes on seda ravimpreparaati kasutatud kombinatsioonis fibraatide ja kalaõlidega ning see ei avaldanud ravimpreparaadi farmakodünaamikale ega farmakokineetikale mingit mõju. Ravimite omavahelise koostoimega seotud kõrvaltoimeid kliinilise programmi jooksul ei registreeritud, kuid see põhineb piiratud andmetel.

Selle ravimpreparaadi ja alkoholi või teadaolevalt hepatotoksilisust põhjustada võivate ravimite (nt parasetamool) koosmanustamise mõju ei ole teada. Kui tekivad hepatotoksilisuse nähud ja sümptomid, tuleb hepatotoksilise ravimpreparaadi kasutamine katkestada.

Tromboosivastased ained ja ravimpreparaadid, mis võivad trombotsüütide arvu vähendada

Ei ole teada, kas veritsusrisk suureneb, kui kasutada samal ajal volanesorseeni ja tromboosivastaseid aineid või ravimpreparaate, mis võivad vähendada trombotsüütide arvu või mõjutada trombotsüütide funktsiooni. Kui trombotsüütide arv on $< 75 \times 10^9/l$, tuleb kaaluda trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite / MSPVA-de / antikoagulantide kasutamise katkestamist, ja kui trombotsüütide arv on $< 50 \times 10^9/l$, tuleb ravi nende ravimpreparaatidega lõpetada (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Volanesorseeni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida selle ravimpreparaadi kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Mittekliinilistes katsetes oli volanesorseeni sisaldus lakteerivate hiirte piimas väga väike. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et volanesorseen eritub piima väga väikestes kogustes (vt lõik 5.3). Kuna selle ravimpreparaadi suukaudne biosaadavus on halb, peetakse ebatõenäoliseks, et väike kontsentratsioon piimas põhjustaks imetamisel süsteemset ekspositsiooni.

Ei ole teada, kas volanesorseen või selle metaboliidid erituvad rinnapiima.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad kliinilised andmed selle ravimpreparaadi toime kohta inimese fertiilsusele. Volanesorseen ei mõjutanud hiirte viljakust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Volanesorseen ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Perekondliku külomikroneemia sündroomiga patsientidel tehtud kliinilistes uuringutes ravi ajal kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid trombotsüütide arvu vähenemine (vt lõik 4.4), mis põhiuuringutes ilmnis 40%-l patsientidest, ja süstekoha reaktsioonid, mis ilmnisid 82%-l patsientidest.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 2 on esitatud kõrvaltoimed, mis esinesid III faasi kliinilistes uuringutes volanesorseeni subkutaansel manustamisel perekondliku külomikroneemia sündroomiga patsientidele.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmise konventsiooni alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga

harv (< 1/10 000); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed loetletud sageduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2: Perekonkliku külomikroneemia sündroomiga patsientidel tehtud kliinilistes uuringutes avaldunud kõrvaltoimed (N = 86)

Organsüsteemi klass	Väga sage (N, %)	Sage, (N, %)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenia (10, 12%)	Leukopeenia (2, 2%) Eosinofiilia (1, 1%) Immunoloogiline trombotsütopeeniline purpur (1, 1%) Spontaanne hematoom (1, 1%)
Immuunsüsteemi häired		Immunisatsioonireaktsioon (3, 3%) Ülitundlikkus (1, 1%) Seerumtõvetaoline reaktsioon (1, 1%)
Ainevahetus- ja toitumishäired		Suhkurtõbi (1, 1%)
Psühhiaatrilised häired		Unetus (1, 1%)
Närvisüsteemi häired		Peavalu (8, 9%) Hüpoesteesia (1, 1%) Presüünkoop (1, 1%) Retinaalmigreen (1, 1%) Süünkoop (2, 2%) Pearinglus (1, 1%) Treemor (1, 1%)
Silma kahjustused		Konjunktivi hemorraagia (1, 1%) Hägune nägemine (1, 1%)
Vaskulaarsed häired		Hematoom (3, 3%) Hüpertensioon (1, 1%) Hemorraagia (1, 1%) Kuumahood (1, 1%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Ninaverejooks (3, 3%) Kõha (1, 1%) Düspnoe (2, 2%) Ninakinnisus (1, 1%) Neelu turse (1, 1%) Vilisev hingamine (1, 1%)
Seedetrakti häired		Iiveldus (8, 9%) Kõhulahtisus (4, 5%) Suukuivus (1, 1%) Igemeveritsus (1, 1%) Suuõõne verejooks (1, 1%) Kõrvasüljenäärmete suurenemine

Organsüsteemi klass	Väga sage (N, %)	Sage, (N, %)
		(1, 1%) Oksendamine (4, 5%) Kõhuvalu (4, 5%) Kõhu paisumine (1, 1%) Düspepsia (1, 1%) Igemeturse (1, 1%)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Erüteem (4, 5%) Kihelus (4, 5%) Urtikaaria (3, 3%) Hüperhidroos (2, 2%) Lööve (3, 3%) Petehhiad (1, 1%) Ekhümoos (1, 1%) Öine higistamine (1, 1%) Paapul (1, 1%) Naha hüpertroofia (1, 1%) Näo turse (1, 1%)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Müalgia (8, 9%) Artralgia (6, 7%) Jäsemevalu (5, 6%) Artriit (2, 2%) Seljavalu (2, 2%) Lihaste ja luustiku valu (2, 2%) Kaelavalu (2, 2%) Lihasspasmid (1, 1%) Liigeste jäikus (1, 1%) Müosiit (1, 1%) Lõualuvalu (1, 1%) Reumaatiline polümüalgia (1, 1%)
Neerude ja kuseteede häired		Hematuuria (1, 1%) Proteинуuria (1, 1%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Erüteem süstekohas (67, 78%) Valu süstekohas (38, 44%) Kahvatus süstekohas (37, 43%) Turse süstekohas (25, 29%) Kihelus süstekohas (22, 26%) Värvimuutus süstekohas (19, 22%) Induratsioon süstekohas (17, 20%) Verevalum süstekohas (10, 12%) Ödeem süstekohas (10, 12%)	Asteenia (8, 9%) Väsimus (8, 9%) Hematoom süstekohas (7, 8%) Reaktsioon süstekohas (6, 7%) Urtikaaria süstekohas (5, 6%) Süsteekoha soojenemine (5, 6%) Külmavärinad (5, 6%) Pürektsia (4, 5%) Kuivus süstekohas (4, 5%) Verejooks süstekohas (4, 5%) Hüpoesteesia süstekohas (4, 5%) Villid süstekohas (3, 3%)

Organsüsteemi klass	Väga sage (N, %)	Sage, (N, %)
		Halb enesetunne (2, 2%) Kuumatunne (2, 2%) Gripitaoline haigus (2, 2%) Ebamugavus süstekohas (2, 2%) Põletik süstekohas (2, 2%) Kudede tihenemine süstekohas (2, 2%) Valu (2, 2%) Paresteesia süstekohas (1, 1%) Kärn süstekohas (1, 1%) Paapul süstekohas (1, 1%) Ödeem (1, 1%) Mittekardiaalne valu rindkeres (1, 1%) Verejooks soone punktsioonikohas (1, 1%)
Uuringud	Trombotsüütide arvu vähenemine (34, 40%)	Vere kreatiniinisalduse suurenemine (1, 1%) Vere ureasisalduse suurenemine (1, 1%) Renaalse kreatiniini kliirensi vähenemine (1, 1%) Transaminaaside sisalduse suurenemine (1, 1%) Leukotsüütide arvu vähenemine (1, 1%) Hemoglobiinisalduse vähenemine (1, 1%) Maksaensüümide sisalduse suurenemine (1, 1%) Rahvusvahelise normaliseeritud suhte suurenemine (1, 1%)
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Põrutus (3, 3%)

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Trombotsütopeenia

Perekondliku külomikroneemia sündroomiga patsientidel tehtud III faasi põhiuuringus (uuring APPROACH) täheldati trombotsüütide arvu kinnitatud vähenemist alla normaalse väärtuse ($140 \times 10^9/l$) 75%-l volanesorseeniga ravitud perekondliku külomikroneemia sündroomiga patsientidest ja 24%-l platseebot saanud patsientidest; kinnitatud vähenemist alla $100 \times 10^9/l$ täheldati 47%-l volanesorseeniga ravitud patsientidest ja mitte ühelgi platseebot saanud patsientidest. Uuringus APPROACH ja selle avatud jätku-uuringus (CS7) oli trombotsüütide arvu tõttu ravi katkestanud patsientide hulgas 3 patsienti trombotsüütide arvuga $< 25 \times 10^9/l$, 2 patsienti trombotsüütide arvuga $25...50 \times 10^9/l$ ja 5 patsienti trombotsüütide arvuga $50...75 \times 10^9/l$. Ühelgi neist patsientidest ei tekkinud suuremat verejooksu ja kõigil patsientidel taastus normaalne trombotsüütide arv pärast ravimi kasutamise lõpetamist ning glükokortikosteroidide manustamist patsientidele, kellel oli selleks meditsiiniline näidustus.

Immunogeensus

III faasi kliinilistes uuringutes (CS16 ja APPROACH) olid 6-kuulise ja 12-kuulise volanesorseenravi ajal vastavalt 16% ja 30% patsientide analüüsid ravimivastaste antikehade suhtes positiivsed. Ei leitud tõendeid, et ravimivastaste antikehade olemasolu muudaks ravimi ohutusprofiili või kliinilist ravivastust, kuid see põhineb piiratud hulgal pikaajalistel andmetel (vt lõik 4.4).

Süstekoha reaktsioonid

Süstekoha reaktsioone (määratletud kui kauem kui 2 päeva püsivad mis tahes lokaalsed nahareaktsioonid süstekohas) tekkis uuringus APPROACH ja selle avatud jätku-uuringus (CS7) 82%-l volanesorseeniga ravitud patsientidest. Need lokaalsed reaktsioonid olid enamasti kergekujulised ja tüüpilised nähud olid üks või mitu järgmistest: erüteem, valu, kihelus või lokaalne turse. Uuringus APPROACH ei tekkinud süstekoha reaktsioonid kõigi süstide korral. Süstekoha reaktsiooni tõttu katkestas uuringus osalemise üks patsient.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliiniline kogemus selle ravimipreparaadi üleannustamisega puudub. Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida ja kasutada sobivat toetavat ravi. Üleannustamise sümptomid piirduvad eeldatavasti üldsümptomite ja süstekoha reaktsioonidega.

Kuna volanesorseen jaotub kiiresti rakkudesse, ei ole hemodialüüsist tõenäoliselt kasu.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: {ei ole veel omistatud}, ATC-kood: {ei ole veel omistatud}

Toimemehhanism

Volanesorseen on antisenss-oligonukleotiid, mis on välja töötatud inhibeerima teadaolevalt nii triglütseriidide metabolismi kui ka külomikronite ja teiste triglütseriidirikaste lipoproteiinide hepaatilist kliirensit reguleeriva valgu ApoC-III moodustumist. Volanesorseeni selektiivne seondumine ApoC-III informatsiooniribonukleiinhappega (mRNA) 3'-otsa transleerimata alas põhiasendis 489-508 põhjustab mRNA degradatsiooni. Seondumine takistab valgu ApoC-III translatsiooni, kõrvaldades sellega triglütseriidide kliirensi inhibiitori ja võimaldades metabolismi LPL-sõltumatu raja kaudu.

Farmakodünaamilised toimed

Waylivra toime lipiidide näitajatele

Perekondliku külomikroneemia sündroomiga patsientidega korraldatud III faasi kliinilises uuringus APPROACH vähendas Waylivra paastujärgset triglütseriidide, üldkolesterooli, mitte-HDL-kolesterooli, ApoC-III, ApoB-48 ja triglütseriidide sisaldust külomikronites ning suurendas LDL-kolesterooli, HDL-kolesterooli ja ApoB sisaldust (vt tabel 3).

Tabel 3. Keskmised lipiidide parameetrite algväärtused ja protsentuaalne muutus 3. kuuks võrreldes algväärtustega

Lipiidide parameetrid (ApoC-III, ApoB, ApoB-48: g/l; kolesterool, triglütseriidid: mmol/l)	Platseebo (N = 33)		Volanesorseen 285 mg (N = 33)	
	Algväärtused	Muutuse %	Algväärtused	Muutuse %
Triglütseriidid	24,3	+24%	25,6	-72%
Üldkolesterool	7,3	+13%	7,6	-39%
LDL-kolesterool	0,72	+7%	0,73	+139%
HDL-kolesterool	0,43	+5%	0,44	+45%
Mitte-HDL-kolesterool	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%
Triglütseriidid külomikronites	20	+38%	22	-77%

Südame elektrofüsioloogia

Ravimi kontsentratsiooni juures, mis oli 4,1 korda suurem kui ravimi suurim plasmakontsentratsioon (C_{max}) maksimaalse soovitatava annuse (285 mg subkutaanse süstena) kasutamisel, ei pikendanud volanesorseen südame löögisagedusega korrigeeritud QT (QTc) intervalli.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Perekondliku külomikroneemia sündroomiga patsientidega korraldatud uuring APPROACH

Uuring APPROACH on randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga 52-nädalane mitmekeskuseline kliiniline uuring 66 perekondliku külomikroneemia sündroomiga patsiendiga subkutaanse süstena manustatud 285 mg volanesorseeni hindamiseks (33 patsienti volanesorseenirühmas, 33 platseeborühmas). Peamised kaasamiskriteeriumid olid perekondliku külomikroneemia sündroomi diagnoosi (I tüüpi hüperlipoproteineemia) kombinatsioon külomikroneemia anamneesiga, mida tõendas dokumenteeritud piimjas seerum või dokumenteeritud paastujärgne triglütseriidide väärtus ≥ 880 mg/dl.

Perekondliku külomikroneemia sündroomi diagnoosimiseks oli nõutav vähemalt üks dokumenteeritud tingimus järgmistest:

- kinnitatud homosügoot, ühendheterosügoot või kaksikheterosügoot teadaolevate funktsioonikaoga mutatsioonidega I tüüpi põhjustavates geenides (näiteks LPL, APOC2, GPIHBP1 või LMF1);
- plasma LPL-i aktiivsus pärast hepariini manustamist $\leq 20\%$ normaalsest.

Uuringusse ei kaasatud patsiente, kes olid kahe aasta jooksul enne sõelumist võtnud Glyberat.

12-kuulise uuringuravi tegi volanesorseenirühmas lõpuni 19 patsienti 33-st. 13 patsienti vajasisid annuse kohandamist / uuringuravi pausi. 13-st patsiendist 5 tegid manustamispausi, 5 vajasisid annuse kohandamist ja 3 nii manustamispausi kui ka annuse kohandamist.

Keskmine vanus oli 46 aastat (vahemik 20...75 aastat; 5 patsienti vanuses ≥ 65 aastat); 45% olid mehed; 80% valged, 17% asiaadid ja 3% muudest rassidest. Keskmine kehamassiindeks oli 25 kg/m². 76%-l patsientidest oli anamneesis dokumenteeritud äge pankreatiit, 15%-l patsientidest oli anamneesis diabeet; 21%-l patsientidest oli anamneesis dokumenteeritud võrkkesta lipeemia ja 23%-l patsientidest olid anamneesis dokumenteeritud eruptiivsed ksantoomid. Mediaanvanus diagnoosimisel oli 27 aastat; 23%-l puudus teadaolev perekondliku külomikroneemia sündroomi põhjustav geneetiline mutatsioon.

Uuringuga liitumisel kasutas 55% patsientidest lipiididesisaldust vähendavaid ravimeid (48% võtsid fibraate, 29% kalaõli, 20% HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid), 27% kasutasid valuvaigisteid, 20% trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid ja 14% toidulisandeid. Lipiididesisaldust vähendavat foonravi uuringu ajaks ei muudetud. 4 nädalat enne sõelumist ja uuringu ajal oli patsientidele plasma afereesi tegemine keelatud; 11% patsientidest oli eelnevalt, keskmiselt 8 aastat enne uuringuga liitumist, saanud lipoproteiinlipaasi defitsiidi tõttu geeniteraapiat (s.t alipogeentiparvovekki). Pärast sissejuhatava perioodi 6-nädalast dieeti oli uuringueelne keskmine paastujärgne triglütseriidide

sisaldus 2209 mg/dl (25,0 mmol/l). Uuringu ajal kinnistati dieedijärgimust ja alkoholitarbimise piiramist korrapäraste nõustamisseanssidega.

Efektiivsuse esmase tulemusnäitaja osas (määratletud kui protsentuaalne muutus paastujärgses triglütseriidide sisalduses 3. kuuks võrreldes uuringueelsete väärtustega) saavutati Waylivraga statistiliselt oluline triglütseriidide sisalduse vähenemine võrreldes platseeboga; lisaks näitas *post hoc* analüüs 52-nädalasel raviperioodil pankreatiidi väiksemat esinemissagedust (tabel 4).

Volanesorseeni ja platseebo ravierinevus efektiivsuse esmase tulemusnäitaja, keskmise paastujärgse triglütseriidide sisalduse protsentuaalse muutuse osas oli -94% (95% CI: -122% -67%; $p < 0,0001$), kusjuures volanesorseeni saanud patsientidel registreeriti triglütseriidide sisalduse vähenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega: -77% (95% CI: -97, -56) ja platseebot saanud patsientidel triglütseriidide sisalduse suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega: 18% (95% CI: -4; 39) (tabel 4).

Tabel 4. Paastujärgse triglütseriidide sisalduse keskmine muutus 3. kuul võrreldes uuringueelsete näitajatega III faasi platseebokontrolliga uuringus perekondliku külomikroneemia sündroomiga patsientidel (APPROACH)

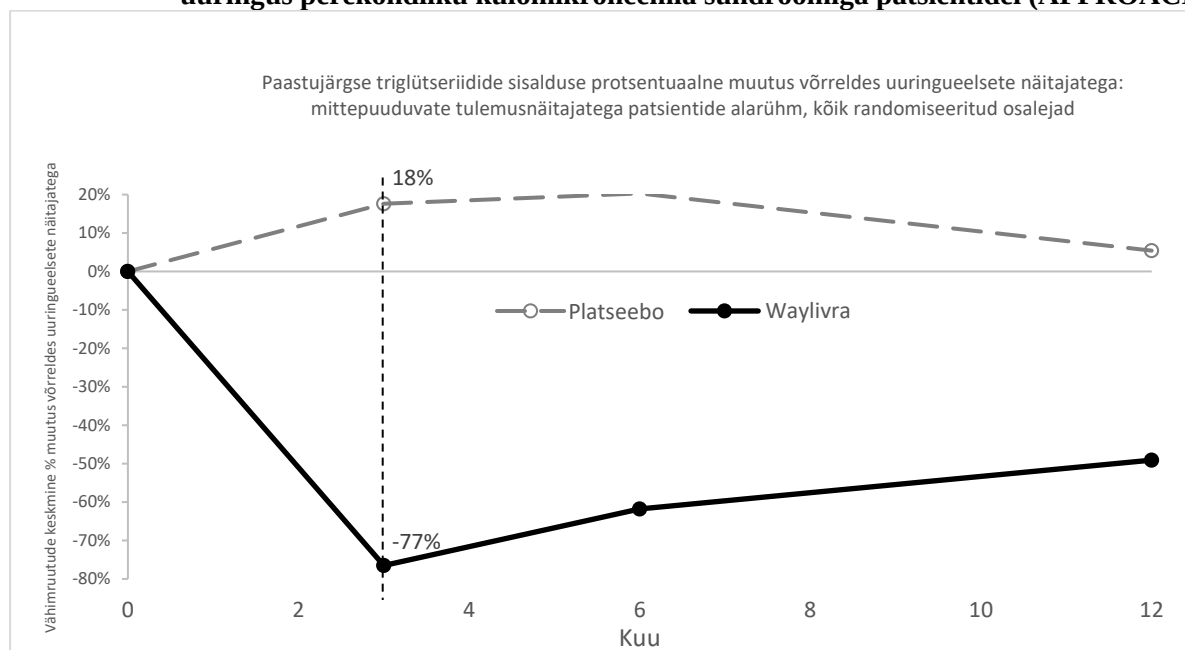
	Platseebo (N = 33)	Volanesorseen 285 mg (N = 33)	Suhteline muutuse erinevus vs. platseebo
Vähimruutude keskmine protsentuaalne muutus (95% usaldusintervall)	+18% (-4; 39)	-77% (-97; -56)	-94%* (-122; -67)
Vähimruutude keskmine absoluutne muutus (95% usaldusintervall) mg/dl või mmol/l	+92 (-301; +486) mg/dl +1 (-3, +5) mmol/l	-1712 (-2094; -1330) mg/dl -19 (-24; -15) mmol/l	-1804 (-2306; -1302) mg/dl -20 (-26; -15) mmol/l

* p-väärtus < 0,0001 (efektiivsuse esmane tulemusnäitaja)

Erinevus = vähimruutude keskmine [muutuse % volanesorseeniga – muutuse % platseeboga] (ANCOVA mudel)

Vähenemine algas kiiresti, erinevus platseeborühmast ilmnis juba neljandal nädalal, maksimaalne ravivastus 12. nädalal; kliiniliselt ja statistiliselt oluline triglütseriidide sisalduse vähenemine püsis 52 nädala jooksul (joonis 1). Volanesorseeni- ja platseeborühmas oli paastujärgse triglütseriidide sisalduse keskmine protsentuaalne muutus 3., 6. ja 12. kuul oluliselt erinev; volanesorseenirühma arvati ka patsiendid, kes 52-nädalase uuringu jooksul kõiki annuseid ei manustanud, aga tulid tagasi hindamiseks. Stratifikatsioonitegurid nagu samaaegne oomega-3-rasvhapete või fibraatide kasutamine/mittekasutamine ravitoimes olulisi erinevusi ei põhjustanud.

Joonis 1. Paastujärgse triglütseriidide sisalduse vähimruutude keskmine muutus III faasi uuringus perekondliku külomikroneemia sündroomiga patsientidel (APPROACH)



Esitatud on saadud andmetel põhinev paastujärgse triglütseriidide sisalduse vähimruutude keskmine protsentuaalne muutus võrreldes uuringueelsete näitajatega.

Erinevus = vähimruutude keskmine [muutuse % volanesorseeniga – muutuse % platseeboga] (ANCOVA mudel) ANCOVA mudelist saadud p-väärtus < 0,0001 3. kuul (efektiivsuse esmane tulemusnäitaja), 6. kuul ja 12. kuul.

Triglütseriidide sisalduse muutuste efektiivsuse lisatulemused on esitatud tabelis 5. Enamikul volanesorseeni saanud patsientidest oli triglütseriidide sisalduse vähenemine kliiniliselt oluline.

Tabel 5. Triglütseriidide sisalduse muutuste lisatulemused uuringus APPROACH (esmane tulemusnäitaja 3. kuul)

Parameeter 3. kuul ^a	Platseebo (N = 31)	Volanesorseen 285 mg (N = 30)
Patsientide protsent ^b , kellel paastujärgne plasma triglütseriidide sisaldus oli < 750 mg/dl (8,5 mmol/l)*	10%	77%
Patsientide protsent ^c , kellel paastujärgne triglütseriidide sisaldus vähenes ≥ 40%**	9%	88%

^a 3. kuu tulemusnäitaja määratleti kui 12. nädalal (78. päev) ja 13. nädalal (85. päev) määratud paastujärgse sisalduse keskmine. Kui 1. visiiti ei olnud tehtud, kasutati tulemusnäitajana 2. visiiti.

^b Protsentaruutuse nimetaja oli kõigi randomiseeritud osalejate üldarv igas ravirühmas, kellel uuringueelne paastujärgne triglütseriidide sisaldus oli ≥ 750 mg/dl (ehk 8,5 mmol/l).

^c Igas ravirühmas oli protsentaruutuse nimetaja patsientide üldarv.

* p-väärtus = 0,0001

** p-väärtus < 0,0001

P-väärtused logistilisest regressioonmudelist, kus teguritena olid arvestatud ravi, pankreatiidi olemasolu ja samaaegne oomega-3-rasvhapete ja/või fibraatide kasutamine ning ühismuutujana logaritmteisendatud uuringueelne paastujärgne triglütseriidide sisaldus.

Uuringus APPROACH oli volanesorseeniga ravitud patsientidel pankreatiidi esinemissagedus arvuliselt väiksem (33-st patsiendist koosnevas platseeborühmas 3 patsiendil 4 juhtu vs. 33-st patsiendist koosnevas volanesorseenirühmas 1 patsiendil 1 juht).

Retsidiveeruva pankreatiidi anamneesiga (≥ 2 juhtu 1. uuringupäevale eelnenud 5 aasta jooksul) patsientide analüüs näitas, et võrreldes platseebot saanud patsientidega oli volanesorseeniga ravitud patsientidel pankreatiidiepisoodide oluliselt vähem ($p = 0,0242$). Volanesorseenirühma kuulunud 7-st patsiendist, kellel oli eelnenud 5 aasta jooksul olnud 24 tõendatud pankreatiidiepisoodi, ei tekkinud 52-nädalase raviperioodi kestel ühelgi patsiendil pankreatiidiepisoodi. Platseeborühma kuulunud 4-st patsiendist, kellel oli eelnenud 5 aasta jooksul olnud 17 tõendatud pankreatiidiepisoodi, tekkis 52-nädalase raviperioodi kestel 3 patsiendil 4 pankreatiidiepisoodi.

Perekondliku külomikroneemia sündroomiga patsientidega korraldatud avatud jätku-uuring

Uuring CS7 on käimasolev mitmekeskuseline avatud III faasi jätku-uuring, mis on kavandatud perekondliku külomikroneemia sündroomiga patsientidele volanesorseeni annustamise ja pikaajalise annustamise ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks. Kõik värvatud patsiendid olid osalenud kas uuringus APPROACH, uuringus CS16 või olid uued perekondliku külomikroneemia sündroomiga patsiendid ning olid enne, kui hakkasid saama volanesorseeni 285 mg kas üks kord nädalas või indeksuuringus tuvastatud ohutus- ja talutavusprobleemide tõttu harvem, läbinud sobivushindamised. Ravi on saanud kokku 67 patsienti, ravi jätkab 50 (74%) patsienti, neist 38 (76%) patsienti varem ravi mittesaanute rühmas, 9 (18%) APPROACH-volanesorseeni rühmas ja 3 (6%) CS16-volanesorseeni rühmas. 50-st ravi jätkavast patsiendist 8 tegid manustamispausi, 8 vajasid annuse kohandamist ja 29 on vajanud nii manustamispausi kui ka annuse kohandamist.

Kõige värskeamad andmed käimasolevast uuringust CS7 on esitatud tabelis 6. Paastujärgse triglütseriididesisalduse protsentuaalne muutus avatud uuringu 3. kuuks võrreldes indeksuuringu eelsete väärtustega oli patsientidel APPROACH- ja CS16-volanesorseeni rühmades vastavalt -49,2% ja -64,9%. Paastujärgse triglütseriididesisalduse protsentuaalne muutus avatud uuringu 6. ja 12. kuuks võrreldes indeksuuringu eelsete väärtustega oli patsientidel APPROACH-volanesorseeni rühmas vastavalt -54,8% ja -35,1%.

Tabel 6. Paastujärgse triglütseriidide sisalduse kokkuvõte [keskmine (SD, SEM), mg/dl] uuringu CS7 kestel

Aja-punkt	Varem ravi mittesaanute rühm (avatud uuringu eelne väärtus ^a , N = 51)			APPROACH-volanesorseen (indeksuuringu eelne väärtus ^a , N = 14)			CS16-volanesorseen (indeksuuringu eelne väärtus ^a , N = 3)		
	n	Mõõdetud väärtus	Muutuse % võrreldes uuringu-eelsete näitajatega uuringus CS7	n	Mõõdetud väärtus	Muutuse % võrreldes uuringueel-sega uuringus APPROACH	n	Mõõdetud väärtus	Muutuse % võrreldes uuringu-eelsete näitajatega uurin-gus CS16
Uuringu eelne ^a	51	2341 (1193; 167)	-	14	2641 (1228; 328)	-	3	2288 (1524; 880)	-
3. kuu	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. kuu	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. kuu	39	1345 (959; 111)	-31,6 (44,6; 11,4)	12	1670 (1012; 257)	-35,1 (45,6; 10,5)	3	1369 (880; 289)	-39,9 (34,2; 9,7)

		154)	7,1)		(1198; 346)	13,2)		(897; 518)	19,7)
15. kuu	22	1374 (1090; 232)	-36,4 (41,0; 8,7)	10	1886 (1219; 386)	-26,5 (57,4; 18,1)	0	PA	PA
18. kuu	9	1139 (690; 230)	-38,7 (42,1; 14,0)	7	1713 (1122; 424)	-38,4 (32,2; 12,2)	0	PA	PA

^a Varem ravi mittesaanud patsientide uuringueelsed väärtused saadi avatud uuringust CS7 ning APPROACH-volanesorseeni ja CS16-volanesorseeni rühmade uuringueelsed väärtused saadi vastavatest indeksuuringutest.
PA = pole arvatud.

Eakad

Kliinilistesse uuringutesse oli kaasatud 4 perekondliku külomikroneemia sündroomiga 65-aastast patsienti, keda raviti volanesorseeniga randomiseeritud kontrollitud uuringutes (1 patsient II faasi uuringus CS2; 3 patsienti uuringus APPROACH) ning 6 65-aastast ja vanemat patsienti avatud jätku-uuringus (CS7). Nende ja nooremate patsientide vahel ei täheldatud ohutuses ega efektiivsuses mingeid üldisi erinevusi, kuigi andmed selle alarühma kohta on piiratud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada volanesorseeniga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta perekondliku külomikroneemia sündroomi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast subkutaanset süsti saavutatakse volanesorseeni maksimaalne kontsentratsioon plasmas tavaliselt 2...4 tunni jooksul. Volanesorseeni absoluutne biosaadavus pärast ühekordset subkutaanset manustamist on ligikaudu 80% (tõenäoliselt suurem, sest kasutati 0...24 tunni AUC-d ja volanesorseeni poolväärtusaeg on > 2 nädalat).

Pärast perekondliku külomikroneemia sündroomiga patsientidele üks kord nädalas 285 mg manustamist on ravimivastaste antikehade suhtes püsivalt negatiivsetel patsientidel hinnanguline geomeetriline keskmine (variatsioonikoefitsient % geomeetrilisest keskmisest) tasakaalukontsentratsiooni C_{max} 8,92 µg/ml (35%), AUC_{0-168h} 136 µg*h/ml (38%) ja C_{trough} 127 ng/ml (58%). Alternatiivset raviskeemi (285 mg volanesorseeni iga kahe nädala järel) kasutades on $C_{trough,ss}$ ligikaudu 58,0 ng/ml ning C_{max} ja AUC samasugused kui üks kord nädalas manustades.

Jaotumine

Pärast subkutaanset või intravenooset manustamist jaotus volanesorseen kõigil uuritud liikidel kiiresti ja ulatuslikult kudedesse. Perekondliku külomikroneemia sündroomiga patsientidel on hinnanguline tasakaalukontsentratsiooni jaotusruumala (V_{ss}) 330 l. Volanesorseen seondub suures osas inimese plasmavalkudega (> 98%) ja seondumus ei sõltu kontsentratsioonist.

In vitro uuringud näitavad, et volanesorseen ei ole P-glükoproteiini (P-gp), rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP), orgaaniliste anioone transportivate polüpeptiidide (OATP1B1, OATP1B3), sapisoolade ekspordipumpade (BSEP), orgaaniliste katioonitransporterite (OCT1, OCT2) ega orgaaniliste anioonitransporterite (OAT1, OAT3) substraat ega inhibiitor.

Biotransformatsioon

Volanesorseen ei ole CYP vahendusel toimuva metabolismi substraat ja metaboliseerub kudedes endonukleasid abil lühemateks oligonukleotiidideks, mis on seejärel eksonukleasid vahendusel toimuva metabolismi substraatideks. Peamine ringlev komponent on muutumatu volanesorseen.

In vitro uuringud viitavad, et volanesorseeni ei ole CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ega CYP3A4 inhibiitor või CYP1A2, CYP2B6 ega CYP3A4 indutseerija.

Eritumine

Eritumine hõlmab nii kudedes toimuvat ainevahetust kui ka uriiniga eritumist. 24 tunni jooksul pärast manustamist leiti inimese uriinist lähteravimit < 3% subkutaanselt manustatud annusest. Uriinist leitud oligonukleotiididest ligikaudu 26% ja 55% olid vastavalt lähteravim ja 5 kuni 7 aminohappejääki sisaldavad kärbitud ahelaga metaboliidid. Pärast subkutaanset manustamist on lõplik eritumise poolväärtusaeg ligikaudu 2...5 nädalat.

Loomadel oli volanesorseeni eritumine aeglane ja toimus põhiliselt uriiniga, mis peegeldab kiiret plasmakliirensit peamiselt kudedesse. Inimese uriinis tuvastati nii volanesorseeni kui ka lühemaid oligonukleotiidmetaboliite [eelkõige 7 aminohappejääki sisaldavad metaboliidid (moodustunud 3'-deletsioonide või 5'-deletsioonide teel)].

Lineaarsus/mittelineaarsus

Volanesorseeni ühekordsete ja korduvannuste farmakokineetika tervetel vabatahtlikel ja hüpertriglütseriideemiaga patsientidel on näidanud, et annusevahemikus 100...400 mg on volanesorseeni C_{max} annusega proportsionaalne ja AUC on samas annusevahemikus pisut suurem kui annusega proportsionaalne. Tasakaalukontsentratsioon saavutati ligikaudu 3 kuud pärast volanesorseeni kasutamise alustamist. Pärast 200...400 mg annuse subkutaanset manustamist üks kord nädalas täheldati C_{trough} kumuleerumist (7...14-kordset) ja C_{max} või AUC suurenes vähe või üldse mitte. 50...100 mg annuse korral täheldati AUC ja C_{max} juures mõningast kumuleerumist. Kuna manustatav annus on 285 mg iga kahe nädala järel ehk 142,5 mg nädalas, on korduval manustamisel kliinilistes tingimustes oodata C_{max} või AUC vähest suurenemist.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetika analüüs viitab, et kerge ja keskmise neerukahjustusel ei ole volanesorseeni süsteemsele ekspositsioonile kliiniliselt olulist mõju. Raske neerukahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Volanesorseeni farmakokineetika maksakahjustusega patsientidel on teadmata.

Vanus, sugu, kehakaal ja rass

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi järgi ei avalda vanus, kehakaal, sugu ega rass volanesorseeni ekspositsioonile kliiniliselt olulist mõju. Andmed > 75 aasta vanuste isikute kohta on piiratud.

Farmakokineetikat mõjutav volanesorseenivastaste antikehade moodustumine

Volanesorseeni siduvate antikehade moodustumine suurendas üldist C_{trough} väärtust 2...19 korda.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Makaakidega korraldatud korduvannuste uuringutes täheldati annusest ja ajast sõltuvat trombotsüütide arvu vähenemist. Vähenemine toimus järk-järgult ja sõltumatult ega põhjustanud kõrvaltoimeid. Üheksakuulises uuringus täheldati üksikutel ravimiga ravitud ahvidel kliiniliselt oluliste ekspositsioonide juures rasket trombotsütopeeniat, mida on täheldatud ka kliinilistes uuringutes. Trombotsüütide arvu vähenemine ei toimunud järsku ning langes alla 50 000 raku/ μ l. Pärast ravi lõppu trombotsüütide arv taastus, kuid mõnel ahvil langes pärast ravi taas alustamist uuesti alla 50 000 raku/ μ l. Ka närilistega korraldatud korduvannuste uuringutes täheldati trombotsüütide arvu vähenemist. Täheldatud trombotsütopeenia tekkemehhanism on praegu teadmata.

Mittekliinilistes uuringutes oli volanesorseeni sisaldus lakteerivate hiirte piimas väga väike. Hiirte piimas oli kontsentratsioon > 800 korda väiksem kui efektiivne kontsentratsioon emaslooma maksakoes. Kuna volanesorseeni suukaudne biosaadavus on halb, peetakse ebatõenäoliseks, et väike kontsentratsioon piimas põhjustaks imetamisel süsteemset ekspositsiooni (vt lõik 4.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Soolhape (pH reguleerimiseks)
Süstevesi.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud

Selle ravimpreparaadi võib külmkapist välja võtta ja hoida originaalpakendis toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni kuus nädalat. Selle kuue nädala jooksul võib seda vajadusel korduvalt külmkappi panna ja toatemperatuurile (kuni 30 °C) jätta. Kui ravimpreparaadi esmakordsest külmkapist väljavõtmisest on möödunud 6 nädalat ja seda ei ole ära kasutatud, tuleb see kohe ära visata.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmikus (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse ees kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üheannuseline I tüüpi klaasist süstel silikoonitud klorobutüülkummist nõelakatte ja süstlile kinnitatud nõelaga, täidetud 1,5 ml lahuse manustamiseks.

Pakendi suurus on 1 süstel pakendis või hulgipakend, milles on 4 süstlit (4 pakendit, igas 1 süstel).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne manustamist tuleb ravimpreparaati visuaalselt kontrollida. Lahus peab olema selge ja värvitu kuni kergelt kollane. Kui lahus on hägune või sisaldab nähtavaid osakesi, ei tohi seda süstida ja ravim tuleb apteeki tagastada.

Kasutage iga süstlit ainult üks kord ja asetage see siis torkekindlasse konteinerisse, mis tuleb vastavalt kohalikele kehtivatelenõuetele kasutuselt kõrvaldada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.

Regus House, Harcourt Centre,
Harcourt Road,
Dublin 2
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab igas liikmesriigis enne Waylivra turuletoomist riikliku pädeva asutusega kokku leppima koolituskava sisu ja formaadi, sealhulgas suhtluskanalid, jaotamismeetodid ning kava muud aspektid.

Kava eesmärk on anda teavet trombotsütopeenias ja verejooksu riski kohta, anda soovitusd trombotsüütide arvu jälgimiseks ja tutvustada üksikasjalikult annustamissageduse kohandamise algoritmi.

Igas liikmesriigis, kus Waylivrat turustatakse, tagab müügiloo hoidja kõigile tervishoiutöötajatele, patsientidele ja hooldajatele, kes eeldatavasti hakkavad Waylivrat välja kirjutama, väljastama ja kasutama, järgmise koolituspaketi kättesaadavuse / koolituspaketiga varustatuse:

- arsti koolitusmaterjal;
- patsiendi teabepakett.

- **Arsti koolitusmaterjali** peab kuuluma:
 - ravimi omaduste kokkuvõte;
 - juhend tervishoiutöötajatele.

- **Juhend tervishoiutöötajatele** sisaldab järgmist põhiteavet:
 - asjakohane teave trombotsütopeenias ja raske verejooksu kohta;
 - teave patsiendirühma kohta, kellel on suurem trombotsütopeenias ja verejooksu risk (nt patsiendid, kelle kehakaal on alla 70 kg), ning patsientide kohta, kellele Waylivra on vastunäidustatud (s.t kroonilise või seletamatu trombotsütopeeniaga patsiendid);
 - soovitusd trombotsüütide arvu kontrollimiseks nii enne ravi kui ka ravi ajal, sealhulgas soovitusd annustamise kohandamise kohta;
 - teave, et patsiente tuleb teavitada trombotsütopeenias tekkimise võimalusest ja vajadusest otsida verejooksu nähtude korral viivitamatult arstiabi; patsientidele peab meelde tuletama, et nad loeksid läbi pakendi infolehe ja patsiendi/hooldaja juhendi;
 - teave perekondliku külomikroneemia sündroomi haigusregistri ja müügiloo saamise järgse mittesekkuvale ohutusuuringu kohta ning neis uuringutes osalemise tähtsust puudutav teave.

- **Patsienditeabe paketti** peab kuuluma:
 - pakendi infoleht,
 - patsiendi/hooldaja juhend.

- **Patsiendi/hooldaja juhend** sisaldab järgmist põhiteavet:
 - asjakohane teave trombotsütopeenias ja raske verejooksu kohta;
 - trombotsüütide arvu kontrollimise tähtsus;
 - trombotsüütide arvust sõltuv võimalik vajadus kohandada annust või katkestada ravi;
 - vajadus olla teadlik trombotsütopeenias nähtudest, vajadus olla nende nähtude suhtes valvel ja viivitamatu arstiabi otsimise tähtsus;
 - perekondliku külomikroneemia sündroomi haigusregistrit ja müügiloo saamise järgset mittesekkuvat ohutusuuringut puudutav teave ning julgustus neis uuringutes osalemiseks;
 - vajadus teatada ravimi ükskõik millistest kõrvaltoimetest arstile.

E. ERIKOJUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE

TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloo ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (7) rakendab müügiloo hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid.

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloo saamise järgne mittesekkuv ohutusuuring: taotleja peab korraldama registripõhise uuringu, mille eesmärk on hinnata perekondliku külomikroneemia sündroomiga patsientidel annustamissoovituste ja algoritmi järgi kasutatud Waylivra ohutust trombotsütopeenias ja verejooksu osas (sealhulgas esinemissagedus, raskus ja lõpe) ning uurida trombotsüütide arvu jälgimise ja annuse kohandamise nõuetest kinni pidamist, ning esitada uuringu tulemused. Taotleja tagab registris olevate patsientide pikaajalise järelkontrolli.	2026. aasta III kvartal

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLINE PAPPKARP – ÜSIKPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Waylivra 285 mg süstelahus süstlis
volanesorseen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 200 mg naatriumvolanesorseeni, mis vastab 190 mg volanesorseenile.
Üks üheannuseline süstel sisaldab 285 mg volanesorseeni 1,5 ml lahuses.

3. ABIAINED

Süstevesi, soolhape ja naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
1 süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda. Toatemperatuuril võib hoida kuni 6 nädalat.
Esmakordse külmkapist väljavõtmise kuupäev:

Hoida süstel välispakendis, valguse ees kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Waylivra

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number}
SN: {number}
NN: {number}

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLINE PAPPKARP – RIIGISPETSIIFILISE TEABEGA HULGIPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Waylivra 285 mg süstelahus süstlis
volanesorseen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 200 mg naatriumvolanesorseeni, mis vastab 190 mg volanesorseenile.
Üks üheannuseline süstel sisaldab 285 mg volanesorseeni 1,5 ml lahuses.

3. ABIAINED

Süstevesi, soolhape ja naatriumhüdroksiid

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis
Hulgipakend: 4 süstlit (4 pakendit, igas 1 süstel)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda. Toatemperatuuril võib hoida kuni 6 nädalat.
Hoida süstel välispakendis, valguse ees kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Waylivra

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC: {number}
SN: {number}
NN: {number}

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**SISEMINE PAPPKARP – HULGIPAKEND ILMA RIIGISPETSIIFILISE TEABETA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Waylivra 285 mg süstelahus süstlis
volanesorseen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 200 mg naatriumvolanesorseeni, mis vastab 190 mg volanesorseenile.
Üks üheannuseline süstel sisaldab 285 mg volanesorseeni 1,5 ml lahuses.

3. ABIAINED

Süstevesi, soolhape ja naatriumhüdroksiid

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis
1 süstel. Osa hulgipakendist, mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda. Toatemperatuuril võib hoida kuni 6 nädalat.
Esmakordse külmkapist väljavõtmise kuupäev:

Hoida süstel välispakendis, valguse ees kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Waylivra

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number}
SN: {number}
NN: {number}

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Waylivra 285 mg süstevedelik
volanesorseen
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1,5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Waylivra 285 mg süstelahus süstlis volanesorseen

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Waylivra ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Waylivra kasutamist
3. Kuidas Waylivrat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Waylivrat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Waylivra ja milleks seda kasutatakse

Waylivra sisaldab toimeainena volanesorseeni, mis aitab ravida haigust, mida nimetatakse perekondlikuks külomikroneemia sündroomiks. Perekondliku külomikroneemia sündroom on geneetiline haigus, mille tõttu veres leiduvate triglütseriidideks nimetatavate rasvade sisaldus on ebanormaalselt suur. Selle tagajärjel võib tekkida tugevat valu põhjustav kõhunäärmepõletik. Koos rasvavaese dieediga aitab Waylivra vähendada triglütseriidide sisaldust veres.

Waylivrat võidakse teile anda siis, kui olete vere triglütseriidide sisalduse vähendamiseks juba saanud muid ravimeid, aga need pole eriti aidanud.

Teile antakse Waylivrat ainult siis, kui geeniuuringuga on kinnitatud, et teil on perekondliku külomikroneemia sündroom ja teie riski kõhunäärmepõletikku (pankreatiit) haigestumiseks peetakse väga suureks.

Ravi ajal Waylivraga tuleb teil järgida arsti määratud väga rasvavaest dieeti.

See ravim on ette nähtud 18-aastastele ja vanematele patsientidele.

2. Mida on vaja teada enne Waylivra kasutamist

Ärge kasutage Waylivrat:

- kui olete volanesorseeni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on trombotsütopeenia, mis tähendab, et trombotsüütide (vereliistakute) arv veres on väga väike (alla $140 \times 10^9/l$). Võite seda märgata, kui teil on veritsusega vigastus ja veritsuse lõppemine võtab kaua aega (nahakriimustusel kauem kui 5...6 minutit). Enne selle ravimiga ravi alustamist teeb arst teile vereanalüüsi. Te ei pruugi seni teada, et teil see häire on või mis selle põhjustas.

Kui mis tahes ülaltoodust kehtib teie kohta või te ei ole milleski kindel, pidage enne Waylivra kasutamist nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Waylivra kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil on või on olnud mõni järgmistest meditsiinilistest probleemidest.

- Väga suur triglütseriidide sisaldus, mis ei ole tingitud perekondliku külomikroneemia sündroomist.
- Vereliistakute ehk trombotsüütide väike arv. Need on teatud tüüpi vererakud, mis kokku kleepudes aitavad verel hüübida; enne kui alustate selle ravimi kasutamist, teeb arst teile trombotsüütide arvu kontrollimiseks vereanalüüsi.
- Mis tahes maksa- või neeruprobleemid.

Vereanalüüsid

Enne kui alustate selle ravimi kasutamist, teeb arst teile trombotsüütide arvu kontrollimiseks vereanalüüsi. Kui olete hakanud Waylivrat kasutama, teeb arst teile trombotsüütide arvu kontrollimiseks regulaarselt analüüse.

Kui teil tekib ükskõik milline trombotsüütide vähesusele viitav näht, näiteks ebaharilik või pikaajaline veritsus, nahale tekkivad punased täpid (nimetatakse petehhiateks), seletamatud verevalumid, peatumatu verejooks või ninaverejooksud, või kui teil tekib kaela jäikus või tugev peavalu, tuleb teil kohe arsti poole pöörduda.

Arst võib teile teha iga kolme kuu tagant ka vereanalüüsi, et kontrollida teie maksa kahjustusnähtude suhtes. Kui teil tekivad maksakahjustuse nähud, näiteks naha ja silmavalgete kollasus, kõhuvalu või kõhu paisumine, iiveldus või oksendamine, segasus või üldine halb enesetunne, peate kohe arsti poole pöörduma.

Vajaduse korral võib arst muuta ravimi kasutamise sagedust või ravi mõneks ajaks katkestada. Et otsustada, kas te võite ravi Waylivraga jätkata või mitte, võib olla vaja konsulteerida hematoloogiga (verehaiguste arst).

Uriinianalüüsid

Arst võib teile teha iga kolme kuu tagant uriini- ja/või vereanalüüsi, et kontrollida teie neerusid kahjustusnähtude suhtes. Kui teil tekivad neerukahjustuse nähud, näiteks tursed pahkludel, jalalabadel ja säärtel, tavalisest väiksemad uriinikogused, õhupuudus, iiveldus, segasus või tugev väsimus või uimasus, peate kohe arsti poole pöörduma.

Dieet

Enne selle ravimi kasutamise alustamist peate te olema dieedil, mis on ette nähtud triglütseriidide sisalduse vähendamiseks veres.

On tähtis, et järgiksite triglütseriidide sisaldust vähendavat dieeti ka Waylivra kasutamise ajal.

Lapsed ja noorukid

Ärge kasutage Waylivrat, kui olete alla 18-aastane. Waylivrat ei ole alla 18-aastastel patsientidel uuritud.

Muud ravimid ja Waylivra

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. On tähtis, et räägiksite oma arstile, kui teid juba ravitakse mõne ravimiga järgmistest:

- ravimid trombid ennetamiseks, nt atsetüülsalitsüülhape, dipüramidool või varfariin;
- muud ravimid, mis võivad muuta vere hüübivust, sealhulgas mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, näiteks ibuprofeen; südameinfarkti ja insuldi ennetamiseks kasutatavad ravimid,

- näiteks klopidoogreel, tikagreel ja prasugreel; anitbiootikumid, näiteks penitsilliin; ravimid nagu ranitidiin (kasutatakse maohappe vähendamiseks) ja kiniin (kasutatakse malaaria raviks);
- ravimid, mis võivad põhjustada maksaprobleeme, näiteks paratsetamool.

Waylivra koos alkoholiga

Ei ole teada, kuidas Waylivra koos alkoholiga toimib. Maksaprobleemide riski tõttu tuleb teil ravi ajal selle ravimiga alkoholist hoiduda.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. On parem vältida Waylivra kasutamist raseduse ajal.

Ei ole teada, kas Waylivra eritub rinnapiima. Soovitav on arutada imetamist arstiga, et otsustada, mis on kõige parem teile ja teie lapsele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Waylivra ei mõjuta tõenäoliselt teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, mis tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Waylivrat kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Enne, kui teile seda ravimit antakse, välistab arst muud suure triglütseriidide sisalduse põhjused, näiteks suhkurtõve (diabeet) või kilpnäärme probleemid.

Teie arst ütleb teile, kui sageli teil tuleb seda ravimit kasutada. Olenevalt teie vere- ja uriinianalüüsides tulemustest või tekkivatest kõrvaltoimetest võib arst vajaduse korral muuta ravimi kasutamise sagedust või ravi mõneks ajaks või päriselt katkestada.

Teid või teie hooldajat õpetatakse selles infolehes olevate juhiste järgi Waylivrat kasutama. Waylivra tuleb süstida naha alla nii, nagu arst, meditsiiniõde või apteeker on teile näidanud, ja kindlasti tuleb ära süstida kogu süstlas olev vedelik. Igas ühekordselt kasutatavas süstlis on 285 mg ravimit 1,5 ml lahuses.

On tähtis, et te loeksite enne ravimi kasutamist läbi kasutusjuhendi, saaksite sellest aru ja järgiksite seda.

Kasutusjuhend on selle infolehe lõpus.

Kui te kasutate Waylivrat rohkem kui ette nähtud

Kui te süstite liiga palju Waylivrat, võtke ühendust oma arsti või apteekriga või pöörduge kohe haigla erakorralise meditsiini osakonda isegi siis, kui teil ei ole mingeid sümptomeid.

Kui te unustate Waylivrat kasutada

Kui teil jääb annus vahele, võtke ühendust arstiga ja küsige, millal manustada järgmine annus. Kui annus jääb vahele ja märkate seda 48 tunni jooksul, peaksite manustamata annuse manustama võimalikult kiiresti. Kui te seda 48 tunni jooksul ei märka, tuleb annus vahele jätta ja teha järgmine süst planeeritud ajal. Ärge süstige kahe ööpäeva jooksul üle ühe annuse.

Kui te lõpetate Waylivra kasutamise

Ärge lõpetage Waylivra kasutamist ilma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Masked kõrvaltoimed

Kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest, pidage kohe nõu arstiga:

- sümptomid, mis võivad viidata trombotsüütide väikesele arvule veres (trombotsüüdid on verehüübimises olulised rakud). Kui teil tekib ükskõik milline trombotsüütide vähesusele viitav näht, näiteks ebaharilik või pikaajaline veritsus, nahale tekkivad punased täpid (nimetatakse petehhiateks), seletamatud verevalumid, peatumatu verejooks või ninaverejooksud, või kui teil tekib kaela jäikus või tugev peavalu, tuleb teil kohe arsti poole pöörduda.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- süstekoha reaktsioonid (valu, punetus, kuumus, kuivus, turse, sügelus, kirvendus, kõvenemine, vinnid, verevalum, verejooks, tuimus, värvuse muutus või põletustunne süstekohas). Süstekoha reaktsioonide tõenäosust on võimalik vähendada, kui lasete Waylivral enne süstimist soojeneda toatemperatuurini ning asetate pärast süstimist süstekohale jääd.

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- ebataavaliselt suur või väike leukotsüütide (valgelibled) arv veres, mida näitab vereanalüüs;
- kergesti tekkivad või rohked verevalumid või selge põhjusega verevalumid;
- lööbena avalduv nahaalune veritsus, igemete või suuõõne veritsus, veri uriinis või väljaheites, ninaverejooksud või ebataavaliselt rohke menstruatsioon;
- allergiline reaktsioon, mille sümptomid on muu hulgas nahalööve, liigeste jäikus või palavik;
- veri või valk uriinis;
- muutused mõne vereanalüüsi tulemustes, sealhulgas:
 - o vere mõne koostisosa sisalduse suurenemine: kreatiniin, urea, transaminaasid, maksaensüümid;
 - o vere hüübimisaja pikenemine;
 - o hemoglobiinisalduse vähenemine veres;
 - o neerusid läbiva verehulga vähenemine;
- suhkurtõbi (diabeet), mille sümptomid on muu hulgas suurenenud janu, sagenenud urineerimine (eriti öösi), äärmine näljatunne, tugev väsimus ja kehakaalu seletamatu langus;
- unehäired;
- peavalud, tuimus, kirvendus või torkimistunne, minestustunne või minestamine, pearinglus või värisemine;
- nägemishäired, näiteks sähviv valgus või lühiajaline mööduv pimesus ühes silmas, silma pinna alune verejooks või hägune nägemine;
- kõrge vererõhk;
- kuumahood, suurenenud higieritus, öine higistamine, külmavärinad, kuumatunne, valu, gripitaoline haigus või üldine haiglane enesetunne;
- köha, hingamisraskused, ninakinnisus, kõriturse, vilisev hingamine;
- iiveldus või oksendamine, suukuivus, kõhulahtisus, kaela, näo või igemete turse, kõhuvalu või -puhitus, seedehäired;
- punetus, lööve, vinnid nahal, naha kõvenemine või armistumine või sügelevad kublad nahal (nõgestõbi ehk urtikaaria);
- lihasevalu, valu käe- või jalalabades, liigesevalu või -jäikus, seljavalu, kaelavalu, lõualuuvalu, lihasespasmid või valu mujal kehas;

- tugev väsimus (kurnatus), nõrkus või energiapuudus, vedelikupeetus, südamega mitteseotud valu rindkeres.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Waylivrat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja süstli etiketil pärast „Kõlblik kuni:/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida originaalpakendis, valguse ees kaitstult.

Waylivra võib külmkapist välja võtta ja hoida originaalpakendis toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 6 nädalat. Selle aja jooksul võib ravimit vajadusel hoida kas toatemperatuuril või panna tagasi külmkappi. Pakendi esmakordse külmkapist väljavõtmise kuupäev tuleb kirjutada selleks ettenähtud kohta väliskarbil. Kui ravimit ei ole 6 nädala jooksul pärast esmakordset külmkapist väljavõtmist ära kasutatud, tuleb see ära visata. Kui süstli etiketil olev kõlblikkusaeg on 6-nädalase toatemperatuuril hoidmise perioodi jooksul lõppenud, ei tohi süstlit kasutada ja see tuleb ära visata.

Ärge kasutage ravimit, kui lahus on hägune või sisaldab nähtavaid osakesi; see peab olema selge ja värvitu kuni kergelt kollane.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Waylivra sisaldab

Toimeaine on volanesorseen. Üks üheannuseline süstel sisaldab 285 mg volanesorseeni 1,5 ml lahuses.

Teised koostisosad on süstevesi, naatriumhüdroksiid ja soolhape (happesuse reguleerimiseks; vt lõik 2 „Naatrium“).

Kuidas Waylivra välja näeb ja pakendi sisu

Waylivra tarnitakse pappkarbis üheannuselises süstlis, millel on küljes nõelakattega nõelja mis on eeltäidetud selge, värvitu kuni kahvatukollase lahusega. See on täidetud nii, et süstli kolvi lõpuni vajutamisel manustatakse 1,5 ml lahust.

See on saadaval kas karbis, milles on 1 süstel, või hulgipakendis, milles on 4 süstlit (4 pakendit, igas 1 süstel).

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

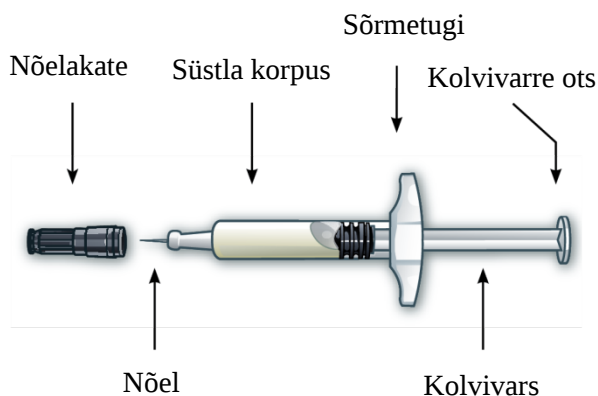
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Kasutusjuhend

Waylivra on süstevedelik, mis süstitakse ühekordselt kasutatava (äravisatava) süstliga naha alla.

Ärge kasutage Waylivrat, kui allpool kirjeldatud protseduur ei ole teile täielikult arusaadav. Kui teil on küsimusi Waylivra kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Süstli osad

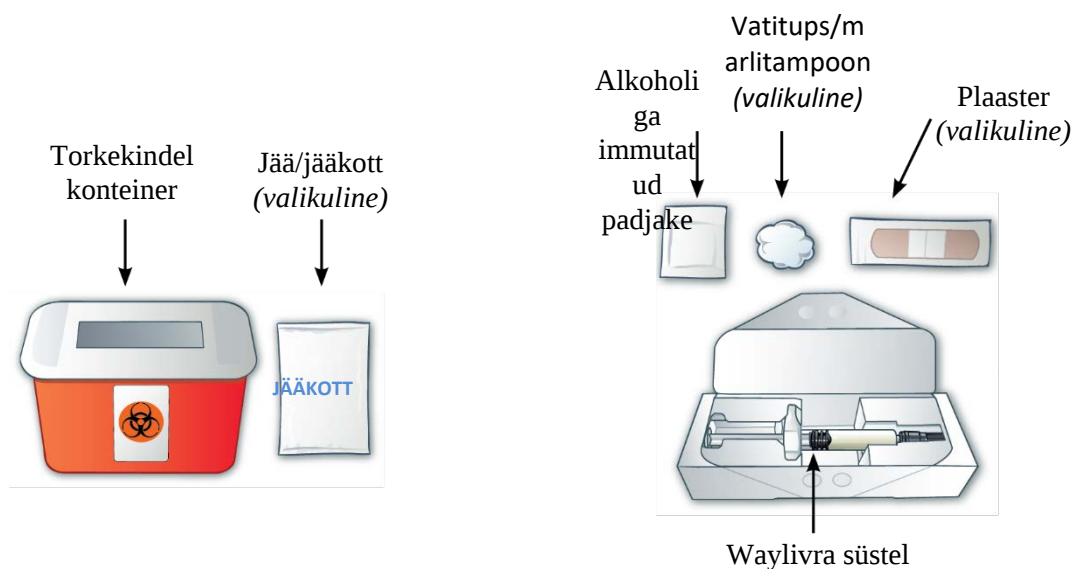


Ettevalmistused süstimiseks

1. Peske käed ja pange valmis vajalikud vahendid

Peske käed hoolikalt seebiga (vähemalt 3 minutit) ja kuivatage korralikult.

Asetage hästivalgustatud kohas asuvalle puhtale, tasasele pinnale järgmised esemed (joonis A).



Joonis A

2. Laske süstlil soojeneda toatemperatuurini

Kui süstel oli külmkapis, võtke see vähemalt 30 minutit enne süstimist külmkapist välja ja laske soojeneda toatemperatuurini.

Külma vedeliku süstimine võib põhjustada süstekoha reaktsioone, näiteks valu, punetust või turset.

Ärge soojendage süstlit mitte mingil muul viisil, näiteks mikrolaineahjus ega soojas vees.



3. Kontrollige kõlblikkusaega

Kontrollige karbil olevat kõlblikkusaega.

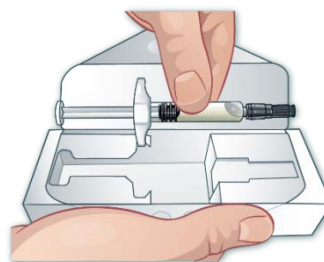
„Kõlblik kuni“-kuupäev pakendil tähistab ravimi kõlblikkusaega külmkapis hoidmisel.

Pakendi esmakordse külmkapist väljavõtmise kuupäev tuleb kirjutada selleks ettenähtud kohta väliskarbil.

Ärge kasutage Waylivrat, kui kõlblikkusaeg on möödunud või kui seda on toatemperatuuril hoitud kauem kui 6 nädalat. Uue ravimi saamiseks võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

4. Võtke süstel välja ja kontrollige ravimit

Avage karp, haarake süstli korpusest ja võtke süstel pakendist välja (joonis C).

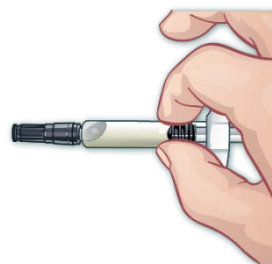


Joonis C

Vaadelge süstlas olevat vedelikku. Ravim peab olema selge ja värvitu kuni kergelt kollane. Süstlis olev suur õhumull on normaalne (joonis D).

Ärge püüdke õhumulli enne süstimist väljutada. Lahuse süstimine koos õhumulliga ei ole kahjulik.

Ärge kasutage süstlit, kui vedelik on hägune või selles on näha hõljuvaid osakesi.



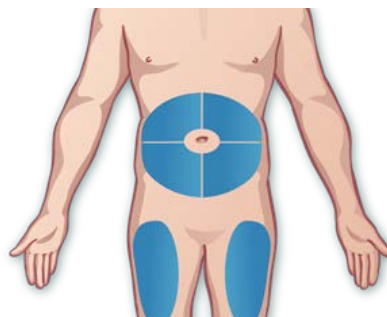
Joonis D

5. Valige süstekoht

Kui süstite ennast ise:

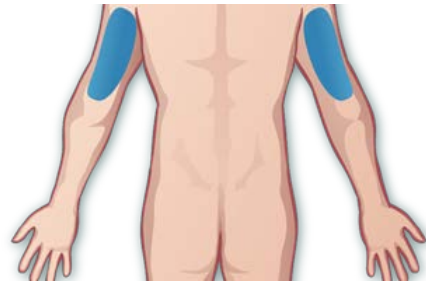
kõht – joonisel näidatud kõhupiirkond, välja arvatud 5 cm ala naba ümbruses;

reied – joonisel näidatud esikülje keskosa (joonis E).



Kui teete hooldajana süsti teisele inimesele, siis lisaks ülalnimetatud kohtadele:

käsiarred – joonisel näidatud õlavarre tagaküljel (joonis F).



Joonis F

Kõigi süstide puhul pidage silmas järgmist.

Igal süstimisel tuleb valida uus süstekoht.

Vältige süstimist vöökohta, kus riided võivad süstekohta hõõruda või sellele suruda.

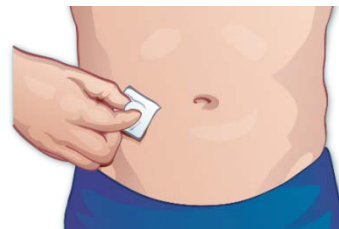
Ärge süstige tätoveeritud, sünnimärkidega, armidega, verevalumitega, lööbega kaetud nahka ega piirkondadesse, kus nahk on valulik, punetav, tihkenenud, kahjustatud, põlenud või põletikus.

Kui te ei ole kindel, kuhu võib süstida, pidage nõu tervishoiutöötajaga.

Süstimine

6. Valmistage ette süstekoht

Puhastage valitud süstekoht alkoholipadjakesega (Joonis G).



Joonis G

7. Eemaldage nõelakate

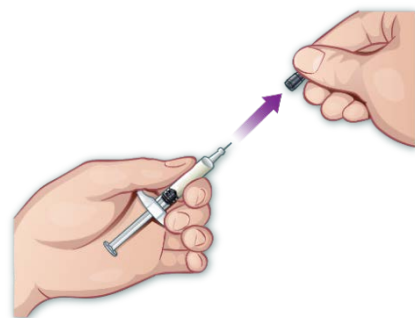
Hoidke süstlikorpusest kinni nii, et nõel oleks suunatud teist eemale, tõmmake nõelakate otse suunae ära (joonis H).

Nõelaotsas võite näha vedelikutilka. See on normaalne.

Ärge hoidke nõelakatet eemaldades kinni süstli kolvivarrest ega kolvivarre otsast.

Ärge kasutage süstlit, kui nõel paistab olevat kahjustatud.

Ärge kasutage süstlit, kui see kukub pärast nõelakatte eemaldamist maha.



Joonis H

8. Suruge nahk volti

Suruge vaba käe sõrmedega süstekoha ümber olevat nahka nii, et moodustub volt (joonis I).



Joonis I

9. Sisestage nõel

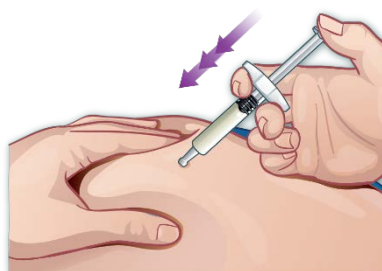
Suruge nõel süstekohal nahka kiire ja kindla liigutusega. Ärge puudutage kolvi otsa. Nõel tuleb sisestada nahapinna suhtes 45-kraadise nurga all (joonis J).



Joonis J

10. Süstige Waylivra

Vedeliku süstimiseks hoidke süstlit nii, et pöial on kolvivarre otsal, ning **vajutage kolb aeglaselt** lõpuni, kuni süstel on täiesti tühi (joonised K ja L).



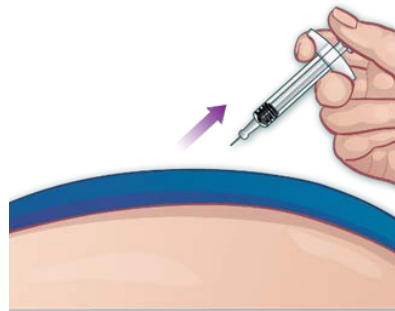
Joonis K



Joonis L

11. Tõmmake nõel välja

Nõel tuleb süstekohast välja tõmmata sama nurga alt nagu see sisestati (joonis M).



Joonis M

Pärast süstimist

12. Visake kasutatud süstel torkekindlasse konteinerisse

Kohe pärast süstimist visake kasutatud süstel tervishoiutöötaja juhiste järgi ära, tavaliselt teravate esemete kogumiseks ette nähtud torkekindlasse konteinerisse (joonis N), järgides järgmisi punkte.

Visake nõelakate pärast süstimist ära.

Ärge pange süstlanõelale katet tagasi.



Joonis N

Kui teil ei ole torkekindlat konteinerit, võite kasutada ka muud mahutit, mis on:

- valmistatud tugevast plastist;
- suletav tiheda, torkekindla korgi või kaanega, millest teravad esemed läbi ei tungi;
- kasutamise ajal kindlalt püsti;
- lekkekindel;
- korralikult märgistatud, et hoiatada mahutis olevate ohtlike jäätmete eest.

Kui torkekindel konteiner on peaaegu täis, tuleb see kasutuselt kõrvaldada, järgides torkekindlate konteinerite kohta käivaid juhiseid. Kasutatud nõelte ja süstlite äraviskamise kohta võivad kehtida kohalikud eeskirjad. Küsige apteekrilt või vaadake kohaliku terviseameti kodulehelt (kui info on saadaval), kuidas visata ära teravaid esemeid.

Ärge visake kasutatud torkekindlat konteinerit ära koos olmejäätmetega.

Ärge andke kasutatud torkekindlat konteinerit ringlusse.

Hoidke torkekindlat konteinerit alati laste ja lemmikloomade eest kättesaamatus kohas.

13. Süstekoha hooldus

Kui märkate süstekohas verd, vajutage sellele kergelt steriilse vatitupsu või marlitampooniga ja vajaduse korral asetage plaaster (joonis O).

Ärge hõõruge süstekohta pärast süstimist.



Joonis O

Valu, punetuse või ebamugavuse vähendamiseks võite süstekohale asetada jääd (joonis P).



Joonis P

Säilitamine

-

Kui te Waylivra kätte saate, tuleb süstleid hoida originaalpakendites külmkapis (2 °C...8 °C).

Waylivra võib külmkapist välja võtta ja hoida valguse eest kaitstult originaalpakendis toatemperatuuril (8 °C...30 °C) kuni 6 nädalat. Selle aja jooksul võib ravimit vajaduse järgi hoida kas toatemperatuuril või panna tagasi külmkappi.

Ärge laske Waylivra süstlil külmuda.

Ärge võtke seda pakendist välja ega eemaldage nõelakatet enne, kui olete süstimiseks valmis.

Kui ravimi esmakordsest külmkapist väljavõtmisest on möödunud 6 nädalat ja seda ei ole ära kasutatud, tuleb see kohe ära visata. Kontrollimiseks vaadake kuupäeva, mille te karbile kirjutasite.

IV LISA

**EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA
ANDMISE KOHTA**

Euroopa Ravimiameti järeldused:

- **Tingimuslik müügiluba**

Pärast taotluse arutamist on inimravimite komitee arvamisel, et ravimi riski/kasu suhe on soodne ning seega võib sellele anda tingimusliku müügiloa, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruanDES.